

Analyse der Arzneimitteltherapie von
Rheumapatienten im Erwachsenenalter – das
Versorgungsgeschehen im Lichte der
Leitlinienempfehlungen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor Public Health (Dr. P. H.)

Universität Bremen
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS)
Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik
und Versorgungsforschung

vorgelegt von Anna Hinrichs

Bremen, im Juni 2015

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jens Gert Kuipers

Datum der Disputation: 02.10.2015

Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn Professor Dr. Gerd Glaeske, der die Anfertigung dieser Arbeit ermöglichte und mich mit wichtigen Hinweisen bei der Fertigstellung unterstützte.

Ich möchte mich zudem bei Herrn Professor Dr. Jens Gert Kuipers für die Bereitschaft zur Erstellung des Zweitgutachtens bedanken.

Herzlicher Dank gilt auch meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Arbeitsgruppe. Insbesondere von Herrn Dr. Roland Windt, Frau Jana Schulze und Frau Angela Fritsch habe ich bezogen auf die inhaltliche Ausrichtung dieser Arbeit viele wertvolle Anregungen erhalten.

Schließlich danke ich auch meinen Eltern für Ihre Unterstützung – in vielerlei Hinsicht.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	8
1.	Einführung.....	11
2.	Ziel der Arbeit.....	15
3.	Hintergrund zu Epidemiologie und Ätiologie.....	21
3.1	Definition der Rheumatoiden Arthritis – 1987 vs. 2010.....	21
3.1.1	ACR-Klassifikationskriterien aus dem Jahr 1987.....	21
3.1.2	ACR/EULAR Klassifikationskriterien aus dem Jahr 2010.....	22
3.2	Epidemiologie der Rheumatoiden Arthritis.....	24
3.2.1	BARMER GEK-Versicherte: Auswertung zur Epidemiologie.....	27
3.2.1.1	Methodik und Datengrundlage.....	27
3.2.2	Klassifikationssysteme.....	30
3.2.2.1	Arzneimittel-Klassifikation: ATC-/DDD-Systematik.....	30
3.2.2.2	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten: ICD-10.....	30
3.2.3	Routinedaten-Auswertung.....	31
3.2.3.1	Methodik der Datenerhebung.....	31
3.2.3.2	Ergebnisse	32
3.3	Ätiologie der Rheumatoiden Arthritis.....	34
3.3.1	Genetische (Risiko)Faktoren.....	34
3.3.2	Immunologische Prozesse.....	35
3.3.3	Infektionen als Ursache?.....	37
3.3.4	Hormonelle Faktoren.....	37
3.3.5	Einfluss der Ernährung und des Lebensstils.....	39
3.4	Diagnosestellung.....	43
3.4.1	Anamnese und klinische Untersuchung.....	43
3.4.2	Technische Untersuchungsmethoden.....	43
3.4.2.1	Laboruntersuchungen.....	43
3.4.2.2	Bildgebende Verfahren.....	46
3.4.3	Einteilung der Erkrankungen im „Rheumatischen Formenkreis“ – eine Erklärung für die Herausforderungen der Differenzialdiagnostik.....	48
3.4.4	Beurteilung der Krankheitsaktivität.....	52
3.5	Zwischenfazit.....	58

4.	Pharmakotherapie der Rheumatoiden Arthritis.....	59
4.1	Grundlegende Zielsetzung.....	59
4.2	Koordination der Versorgungsstrukturen:	
	Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Rheumatologe.....	61
	4.2.1 „Versorgungslandschaft Rheuma“ - ein wegweisendes Projekt?.....	63
4.3	Kriterien zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie.....	67
4.4	Berücksichtigung von Komorbiditäten bei der Behandlung.....	67
	4.4.1 BARMER GEK-Versicherte: Auswertung zu Komorbiditäten.....	69
	4.4.1.1 Rheumatoide Arthritis / Diabetes mellitus Typ 2.....	70
	4.4.1.2 Rheumatoide Arthritis / Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	70
4.5	Zugelassene Arzneimittel.....	72
	4.5.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	72
	4.5.2 Glucocorticoide.....	72
	4.5.3 Basistherapeutika = DMARDs.....	74
	4.5.3.1 synthetisch hergestellte DMARDs (sDMARDs).....	75
	4.5.3.2 biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs).....	77
4.6	Wirkstoffe in der Entwicklung: Orale Zytokinhemmer.....	82
4.7	Strategien in der medikamentösen Therapie.....	83
	4.7.1 Übergeordnete Empfehlungen: Einleitung der Basistherapie.....	83
	4.7.2 „T2T-Empfehlungen“.....	85
	4.7.3 Untersuchung von Kombinationstherapien.....	86
	4.7.4 Therapie-Deeskalation.....	86
4.8	BARMER GEK-Versicherte: Auswertung der Arzneimittelverordnungen.....	88
	4.8.1 sDMARDs und bDMARDs: Gegenüberstellung DDD / Kosten pro DDD.....	89
	4.8.2 Das Verordnungsspektrum im Überblick: Verteilung der Therapiestufen.....	91
	4.8.3 Analyse der Biologika-Verordnungen.....	93
	4.8.3.1 Verordnende Facharztgruppen.....	93
	4.8.3.2 TNF-Blocker vs. Nicht-TNF-Blocker:	
	Entwicklung der Patientenzahlen.....	95
	4.8.3.3 Regionalisierte Betrachtung der Verordnungszahlen.....	96
4.9	Therapiesicherheit.....	98
	4.9.1 Das RABBIT-Register.....	98
	4.9.2 Pharmakovigilanz: Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe.....	101
5.	Zwischenfazit.....	106

6.	Systematische Literaturrecherche.....	108
6.1	Fragestellungen.....	108
6.2	Verwendete Datenbanken.....	110
	6.2.1 Bibliografische Datenbank MEDLINE (www.pubmed.gov).....	110
	6.2.2 Cochrane Central Register of Controlled Trials (über www.dimdi.de).....	111
	6.2.3 ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).....	112
6.3	Informationsbeschaffung: Zusammenfassung der Suchstrategien.....	113
6.4	Recherche im Kontext Versorgungsforschung.....	117
	6.4.1 Ergebnisse.....	118
	6.4.1.1 „Kommunikation - Dokumentation - Information“	118
	6.4.1.2 „Das T2T-Prinzip: Theorie vs. Praxis“	126
	6.4.1.3 „Reichweite“ der rheumatologischen Versorgung.....	132
	6.4.2 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	135
6.5	Aktuelle Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von bDMARDs.....	145
	6.5.1 Studienauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien und Suchmethodik.....	145
	6.5.2 Ergebnis TNF-blockierende Wirkstoffe.....	152
	6.5.3 Ergebnis Nicht-TNF-blockierende Wirkstoffe.....	154
	6.5.4 Zusammenfassung und Auswertung der Ergebnisse.....	157
6.6	Extraktion und Vergleich von Leitlinienempfehlungen.....	159
	6.6.1 Hintergrund.....	159
	6.6.2 Suchquellen zur Identifikation von Leitlinien.....	159
	6.6.3 Suchstrategie in Leitliniendatenbanken.....	161
	6.6.3.1 Grundlegende Kriterien für den Leitlinieneinschluss.....	161
	6.6.3.2 Von der Evidenz zur Empfehlung:	
	Leitlinien-Klassifizierung und Instrumente zur Bewertung der Evidenz.....	162
	6.6.3.3 Informationsbeschaffung.....	166
	6.6.3.3.1 Spezifische Kriterien für den Leitlinieneinschluss.....	166
	6.6.3.3.2 Übersicht der eingeschlossenen Leitlinien.....	169
	6.6.3.3.3 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien 1.....	172
	6.6.3.3.4 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien 2.....	175
	6.6.3.4 Extraktion der Leitlinienempfehlungen Teil 1:	
	Empfehlungen zur Pharmakotherapie	183
	6.6.3.5 Extraktion der Leitlinienempfehlungen Teil 2:	
	Empfehlungen zu komplementären Therapieansätzen und	
	nicht-medikamentösen Interventionen.....	194

6.6.3.6 Extraktion der Leitlinienempfehlungen Teil 3:	
Empfehlungen zur Organisation der Therapie.....	197
6.6.4 Auswertung der extrahierten Empfehlungen.....	202
7. Zwischenfazit.....	208
8. Biopharmazeutika: Gesundheitsökonomische Betrachtung.....	212
8.1 Bedeutung von Biopharmazeutika im Arzneimittelmarkt.....	212
8.2 Biosimilars.....	213
8.2.1 Begriffsdefinition und Zulassungsvoraussetzungen.....	213
8.2.2 Infliximab: Gegenüberstellung von Original und Biosimilar.....	215
8.2.2.1 Zur Studienlage und Substituierbarkeit.....	215
8.2.2.2 Therapiekosten.....	217
8.2.3 Biopharmazeutika in der GKV-Arzneimittelversorgung:	
Rabattverträge und Biosimilar-Quoten.....	224
8.2.4 Rückblick und Ausblick:	
Patentabläufe und Wirtschaftlichkeitspotenziale biosimilarer Arzneimittel....	228
9. Abschließende Diskussion und Fazit.....	231
Anhang 1: Tabellenverzeichnis.....	237
Anhang 2: Abbildungsverzeichnis.....	239
Anhang 3: Literaturverzeichnis.....	241
Abstract.....	267
Eidesstattliche Erklärung.....	268

I. Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti Citrullinated Peptide Antibody
ACR	American College of Rheumatology
AGENS	Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten
AIMS	Arthritis Impact Measurement Scales
ASV	Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BDRh	Berufsverband Deutscher Rheumatologen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVA	Bundesversicherungsamt
CCP-AK	Antikörper (AK) gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP)
CME	Continuing Medical Education
COX	Cyclooxygenase
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DGSMP	Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug (krankheitsmodifizierendes Basisthera- peutikum)
DMP	Disease Management Programm
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (antikörperbasiertes Analyseverfahren)

EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPA	Eicosapentaensäure (eine mehrfach ungesättigte Fettsäure)
EULAR	European League Against Rheumatism (Fachverband der europäischen Rheumatologen)
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GC	Glucocorticoid
GEK	Gmünder Ersatzkasse
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HAP	Herstellerabgabepreis
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSTCL	Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom
H _z V	Hausarztzentrierte Versorgung
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MBDA	Multiple Biomarker Disease Activity
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NF-AT	Nuclear Factor of Activated T-cells (Transkriptionsfaktor in T-Lymphozyten)
NF-κB	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (Transkriptionsfaktor in diversen Zelltypen und Geweben)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PKV	Private Krankenversicherung
PRO	Patient Reported Outcome

RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RF	Rheumafaktor
SGB V	Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T2T	Treat-to-Target (Therapie nach Zielgrößen)
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1. Einführung

„*Rheumatoid arthritis: a medical emergency?*“

Dieser Fragestellung widmete sich eine Untersuchung von Theodore Pincus, erschienen 1994 im Supplement des Scandinavian Journal of Rheumatology (Pincus, 1994). Die damalige Einschätzung, es handele sich um eine unkompliziert zu kontrollierende Erkrankung mit einer vielfach guten Prognose, konnte der Autor nicht teilen.

Vielmehr müsse die Rheumatoide Arthritis als ernste und bei unzureichender Therapie progredient verlaufende Erkrankung – also durchaus als „medical emergency“ - wahrgenommen werden. In diesem Zusammenhang nennt der Autor mögliche Krankheitsfolgen wie fortschreitende radiografisch messbare Gelenkdestruktionen, damit einhergehende körperliche Einschränkungen, das mit der Krankheitsdauer zunehmende Risiko der früheren Erwerbsminderung sowie eine verkürzte Lebenserwartung der Patienten.

Dass sich an der Einstufung der RA als „medical emergency“ heutzutage nichts geändert haben dürfte, werden die folgenden Ausführungen zeigen; gleichzeitig stehen zur Erreichung des Ziels, die mittel- bis langfristig auftretenden Folgeerscheinungen der Erkrankung abzuwenden bzw. zumindest deren Ausprägung zu vermindern, gegenwärtig deutlich mehr (medikamentöse) Behandlungsoptionen zur Verfügung als im Erscheinungsjahr der Pincus-Untersuchung. Gemäß neuesten Erkenntnissen bezogen auf die optimale Versorgung von RA-Patienten *können* diese zur Anwendung kommen - sofern den Patienten der Zugang zur spezialisierten Versorgung unter den gegebenen Rahmenbedingungen ermöglicht wird.

Ursprünglich stammt die Bezeichnung Rheuma aus dem Griechischen und bedeutet „ich fließe“. In der Antike stellte man sich vor, dass vom Kopf aus Ströme in verschiedene Körperregionen fließen und dort Krankheiten auslösen. Nach heutigem Stand werden unter dem Begriff „Rheuma“ rund 100 Krankheiten des rheumatischen Formenkreises subsumiert (DGRh, 2009); die ausstrahlenden Schmerzen im Bewegungsapparat können dabei durchaus einen „fließenden Charakter“ aufweisen. Eine dieser Krankheiten ist die rheumatoide Arthritis. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung und die häufigste Form der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen. Sie kommt bei 0,5 % bis 1% der europäischen Bevölkerung vor (WHO, 2003), wobei

Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Neuere epidemiologische Untersuchungen bestätigen diese Einschätzungen (Helmick et al., 2008).

Rheumatische Erkrankungen gehen mit Entzündungen unterschiedlicher Körpergewebe einher und zeigen sich vor allem an den Bewegungsorganen. Schmerzen an Gelenken und umgebenden Geweben, Bewegungseinschränkungen sowie Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit oder Fieber sind die wichtigsten Anzeichen, aber auch innere Organe (z. B. Herz, Niere) können in Mitleidenschaft gezogen werden.

Anders als beispielsweise bei Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen erschließt sich die Bedeutung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen weniger aus der Mortalität; vielmehr sind die schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Betroffenen zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist aus sozioökonomischer Sicht auch die Einschränkung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hervorzuheben: In den ersten zwei Jahren nach dem Beginn der Erkrankung sind im Jahr 2011 5% der betroffenen Patienten berentet worden, nach 2-5 Jahren waren es 10%; knapp ein Drittel (32,9%) der RA-Erkrankten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als zehn Jahren erhielt in diesem Jahr eine Erwerbsminderungsrente (1997 waren es noch über 40%). Bezogen auf die Teilhabe am Erwerbsleben von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind zwar – auch aufgrund der Fortschritte in der medikamentösen Behandlung – bei der Betrachtung des Zeitraums 1997 bis 2011 günstige Entwicklungen festzustellen; dennoch verbleibt ein nicht zu vernachlässigender Anteil mit beruflichen Einschränkungen, welche nach wie vor zum vorzeitigen Ausscheiden aus dem Erwerbsleben führen können (Mau et al., 2014).

Die Ursache der Erkrankung ist bis heute nicht ausreichend geklärt, es gilt jedoch als gesichert, dass komplexe genetische, immunologische und hormonelle Prozesse mit Umweltfaktoren (z.B. Infektionen, Rauchen) zusammenwirken (Symmons, 2002). Da der Verlauf der Erkrankung im Einzelfall kaum vorhergesagt werden kann, sind die frühe Erkennung und Therapieeinleitung von entscheidender Bedeutung, um die Krankheitsaktivität von Beginn an konsequent kontrollieren zu können. Die radiologisch messbare Gelenkdestruktion verläuft nämlich zu Beginn der Erkrankung am schnellsten, die Chance auf eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist zu diesem Zeitpunkt am größten (Zink et al., 2010a; Nell et al., 2004; Smolen et al., 2010).

Im Jahr 2011 erschien eine von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) erarbeitete Leitlinie der Qualität S3, welche sich vor allem auf diese frühe Phase der Rheuma-Therapie bezieht (DGRh, 2011). Auf den im Jahre 2010 publizierten EULAR-Empfehlungen basiert die 2012 neu herausgegebene S1-Leitlinie mit „Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis“. Hier werden die medikamentösen Therapieempfehlungen für den fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf dargestellt (DGRh, 2012). Für die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Glucocorticoide sowie krankheitsmodifizierende Antirheumatika, sog. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) zur Verfügung. NSAR bewirken eine schnelle Minderung der entzündlich bedingten Schmerzen. Sie verringern die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne jedoch das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen (DGRh, 2011). Die Glucocorticoid-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung in der Rheumatherapie ebenfalls gut etabliert (Laan et al., 1999). Aber nur die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika besitzen die Fähigkeit, in den Mechanismus der Erkrankung einzugreifen. Unterschieden wird zwischen synthetisch hergestellten DMARDs (sDMARDs) und biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs, Biologika). Zu den am häufigsten eingesetzten sDMARDs zählen Methotrexat, Sulfasalazin, die Malariamittel Hydroxychloroquin und Chloroquin sowie der 1999 eingeführte Pyrimidinsynthesehemmstoff Leflunomid. Die ersten bDMARDs zur Behandlung der RA wurden in Europa in den Jahren 1999 und 2000 zugelassen: Infliximab (Remicade®) und Etanercept (Enbrel®). Zum aktuellen Zeitpunkt sind neun Biologika zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis in Deutschland zugelassen. Als Mittel der Wahl zur Basistherapie gilt auch in den aktuell erschienenen Therapieempfehlungen nach wie vor Methotrexat; bei aktiver Erkrankung sollte dieser Wirkstoff zur Erstbehandlung in Form einer Monotherapie – initial kombiniert mit Glucocorticoiden - eingesetzt werden.

Dass ein früher Therapiebeginn den Verlauf der RA positiv beeinflussen und die Chancen auf eine Remission verbessern kann, belegen zahlreiche Studien. Dennoch wird in der Regel zu spät behandelt, das "window of opportunity" – definiert als Behandlungsbeginn <3 Monate nach Diagnosestellung - bleibt zu oft ungenutzt (Westhoff et al., 2010). Hauptgrund für die defizitäre Versorgung beim Zugang zur spezialisierten Versorgung sind die langen Wartezeiten auf Termine bei den

internistischen Rheumatologen (Edelmann, 2014), obwohl die Behandlung in fachärztlicher Kompetenz für Betroffene mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen dringend erforderlich ist: Außerhalb einer rheumatologischen Versorgung werden Biologika kaum verordnet, die Versorgung mit DMARDs ist deutlich geringer (Zink, 2014). Folglich ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Kooperation der Versorgungsebenen – insbesondere bezogen auf die Zusammenarbeit zwischen Primärarzt und Facharzt – als entscheidender Faktor für eine qualitativ hochwertige Versorgung anzusehen. Vor allem zu späte Überweisungen zum Facharzt und unzureichende Absprachen bezüglich der Weiterführung von Therapien durch den Hausarzt erhöhen das Risiko für eine Unter- und/oder Fehlversorgung der Patienten (Fautrel et al., 2010; Westhoff et al. 2010).

Neben den medikamentösen Therapiemaßnahmen gelangen in neueren Untersuchungen und Leitlinien Versorgungsaspekte wie Patientenschulungen, Selbstmonitoring sowie die grundsätzliche Einbeziehung der Betroffenen in die Therapigestaltung zunehmend in den Fokus. Der Einfluss derartiger Maßnahmen auf die Therapieadhärenz und somit die Wirksamkeit der Behandlung wurde in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen (z.B. Ellard et al., 2009; DGRh, 2011; Gromnica-Ihle & Rink, 2011; Zwikker et al., 2012, Dragoi et al., 2013).

Eine optimale Versorgung von betroffenen Patienten ist unter den gegebenen Rahmenbedingungen – so lässt sich der gegenwärtige Kenntnisstand zusammenfassen – nur durch eine sektorenübergreifende und dementsprechend multidisziplinär organisierte Behandlung zu gewährleisten.

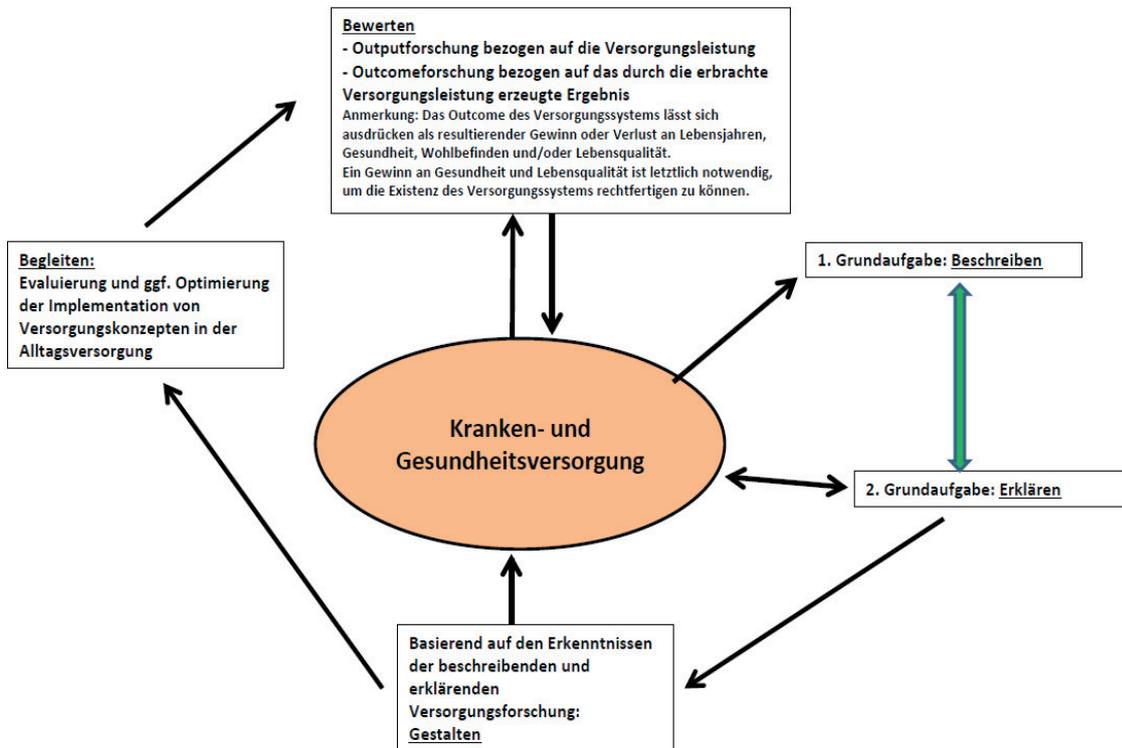
Wie diese Herausforderung in der Praxis realisiert werden kann und welche unterschiedlichen Versorgungsaspekte dabei zu koordinieren sind, soll im Folgenden aufgezeigt werden.

2. Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit besteht darin, die im zeitlichen Verlauf erkennbaren Weiterentwicklungen im Versorgungsgeschehen innerhalb der Rheumatologie aufzuzeigen. Diesbezüglich ist interessant, ob – bezogen auf die betrachteten Versorgungsaspekte – nach wie vor Defizite bestehen oder ob die Untersuchungen aus dem Bereich der Versorgungsforschung bereits positiv zu bewertende Weiterentwicklungen feststellen konnten und sich daraus Handlungsmöglichkeiten für eine weitere Optimierung der rheumatologischen Versorgung ableiten lassen.

Um die Bedeutung des Fachgebietes Versorgungsforschung im Allgemeinen zu verdeutlichen, seien an dieser Stelle folgende Begriffsbestimmungen genannt: Es handle sich um „die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen“ (Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer, 2004). Der Forschungszweig untersuche „die letzte Stufe des Innovationstransfers in die Praxis der Patientenversorgung“ - von Pfaff auch als „letzte Meile“ bezeichnet (Pfaff, 2003). Damit wird die besondere Relevanz dieses Forschungszweiges deutlich: Er untersucht den Ist-Zustand der Versorgung, deckt möglicherweise Aspekte von Unter-, Über- oder Fehlversorgung auf, empfiehlt neue und konzipiert neue Versorgungsformen, die anschließend evaluiert werden. Die Ergebnisse der Versorgungsforschung können auf diese Weise zum einen die ärztliche Entscheidungsfindung unterstützen und zum anderen Hinweise auf notwendige Ansätze für eine weiterführende klinische Forschung geben.

Abbildung 1: Kranken- und Gesundheitsversorgung beschreiben, erklären, gestalten, begleiten und bewerten: Stationen der Versorgungsforschung (nach Pfaff, 2003)



Um in die Thematik einzuführen, wird im ersten Abschnitt der Arbeit zunächst der gegenwärtige Forschungsstand sowohl zu Epidemiologie als auch zur Ätiologie der RA dargestellt. Nachfolgend sollen die außergewöhnlichen Herausforderungen der rheumatologischen (Differenzial)-Diagnostik sowie die gegenwärtig zur Verfügung stehenden pharmakotherapeutischen Therapieoptionen aufgezeigt werden. Im Fokus stehen in diesem Kontext die individuell abzuwägenden Therapiestrategien sowie – angesichts der zahlreichen Neuzulassungen biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe innerhalb der letzten 15 Jahre – der Aspekt der Arzneimitteltherapiesicherheit.

An geeigneten Stellen sollen die beschriebenen Sachverhalte zusätzlich durch vorliegende Sekundärdatenauswertungen der BARMER GEK „flankiert“ werden - z.B. im Kontext der Epidemiologie und der medikamentösen Versorgung. Ziel dieses Vorgehens ist es, die dargestellten Zusammenhänge anhand extrahierter Routinedaten bezogen auf eine definierte Versichertenpopulation zu veranschaulichen. Einige der

Auswertungen wurden in diesem Kontext bereits im BARMER GEK Arzneimittelreport 2013 veröffentlicht (Hinrichs & Windt, 2013).

Die Weiterentwicklungen im Versorgungsgeschehen der Rheumatherapie sollen anhand einer systematischen Literaturrecherche untersucht werden. Dabei geht es z.B. um folgende Fragestellung: Inwiefern lassen sich durch Analyse von Quantität und Inhalt der gefundenen Untersuchungen im Zeitverlauf Trends bzw. Hinweise auf Zustände einer Fehl-, Über- und/oder Unterversorgung erkennen? Der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (heute Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung Gesundheitswesen) hatte in seinem Jahresgutachten 2000/2001 zur Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit die Begriffe Überversorgung, Unterversorgung und Fehlversorgung wie folgt definiert:

„1. Die teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und [...] in effizienter Form [...] zur Verfügung stehen, ist eine 'Unterversorgung'.

2. Eine Versorgung über die Bedarfsdeckung hinaus ist 'Überversorgung', d. h. eine Versorgung mit nicht-indizierten Leistungen, oder mit Leistungen ohne hinreichend gesichertem Netto-Nutzen (medizinische Überversorgung) oder mit Leistungen mit nur geringem Nutzen, der die Kosten nicht mehr rechtfertigt, oder in ineffizienter, also 'unwirtschaftlicher' Form erbracht werden ('ökonomische Überversorgung').

3. 'Fehlversorgung' ist jede Versorgung, durch die ein vermeidbarer Schaden entsteht. Folgende Unterfälle lassen sich unterscheiden:

- Versorgung mit Leistungen, die an sich bedarfsgerecht sind, die aber durch ihre nicht fachgerechte Erbringung einen vermeidbaren Schaden bewirken
- Versorgung mit nicht bedarfsgerechten Leistungen, die zu einem vermeidbaren Schaden führen
- unterlassene oder nicht rechtzeitige Durchführung an sich bedarfsgerechter, indizierter Leistungen im Rahmen einer Behandlung.“

Anmerkung: Bezogen auf den letzten Fall besteht eine Überschneidung mit der Definition Unterversorgung, wobei jene Formen der Unterversorgung, bei denen überhaupt keine Versorgung bzw. kein Behandlungskontakt stattgefunden hat, vom Rat nicht als 'Fehlversorgung' bezeichnet werden

(SVR, 2001).

Für die Literaturrecherche werden neben der umfassendsten frei zugänglichen biomedizinischen Literaturdatenbank MEDLINE auch öffentlich zugängliche Register klinischer Studien wie z.B. das Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie verschiedene Leitliniendatenbanken verwendet: Empfehlungen europäischer und internationaler Leitlinien sollen extrahiert und mit den nationalen verglichen werden. Dabei geht es nicht nur um den Inhalt und die Stärke der Empfehlungen; analysiert wird auch der Stellenwert, welcher den einzelnen Versorgungsaspekten in den jeweiligen Leitlinien beigemessen wird bzw. ob bestimmte Maßnahmen der rheumatologischen Versorgung in den eingeschlossenen Leitlinien überhaupt Erwähnung finden. Im Rahmen der Leitlinienrecherche werden die Datenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) sowie des Guidelines International Network (G-I-N) verwendet. Daneben wird direkt bei anderen europäischen und internationalen Institutionen nach herausgegebenen Leitlinien gesucht. Hierzu zählt beispielsweise das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) („Vorbild“ für das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)), der Fachverband der europäischen Rheumatologen EULAR sowie die kanadische CRA.

Um die umfangreiche Thematik inhaltlich einzugrenzen, liegt der Schwerpunkt der Arbeit auf den Weiterentwicklungen der medikamentösen Therapieoptionen und den daraus resultierenden Wandlungen der Behandlungsstrategien. Denn der aktuelle Stand der Versorgungsforschung zeigt: Durch eine Erhöhung der Intensität der medikamentösen Therapien ist die Chance von betroffenen Patienten auf das Erreichen eines beschwerdefreien Zustands (Remission) in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Da allerdings auch weitere für RA-Patienten relevante Versorgungsaspekte im Rahmen einer optimalen, d.h. sektorenübergreifend koordinierten Versorgung von hoher Bedeutung sind, können die pharmakotherapeutischen Maßnahmen nicht isoliert betrachtet werden: Nicht-medikamentöse Interventionen, Patientenschulungen sowie die Etablierung von Maßnahmen zur Einbeziehung der Betroffenen in die Therapiegestaltung steigern nach neueren Untersuchungen die Therapieadhärenz und sind folglich als entscheidende Bestandteile des multidisziplinär ausgerichteten Behandlungskonzepts anzusehen. Diese Aspekte sowie deren Stellenwert im Versorgungsgeschehen werden somit ebenfalls in den folgenden Ausführungen berücksichtigt. Durch Testen der Suchstrategie zeigte sich bereits, dass insbesondere Dokumentationsrou-

tinen zur Erfassung und Bewertung von Krankheitsverläufen und patientenrelevanten Endpunkten häufige Gegenstände der Untersuchungen waren. Daher ist schon an dieser Stelle festzuhalten, dass eine anhaltende Dokumentationsbereitschaft durch die behandelnden Rheumatologen von entscheidender Bedeutung für die rheumatologische Versorgung sein wird; gleiches gilt für die zeitgemäße Weiterentwicklung der Systeme zur Erfassung der von Arzt und Patient generierten Daten.

Die Erarbeitung einer Übersicht zur aktuellen Studienlage der biotechnologisch hergestellten Wirkstoffe, zugelassen für die RA-Therapie unter besonderer Betrachtung von Effektivität und Sicherheit, geschieht vor folgendem Hintergrund: In den Jahren 1999 bis 2009 erhielten in Deutschland insgesamt neun biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe die Zulassung für die Indikation RA; die konventionellen DMARDs standen vorher für die Basistherapie zur Verfügung, sodass bezogen auf deren Nutzen-Risiko-Profil folglich zum gegenwärtigen Zeitpunkt bereits deutlich mehr Kenntnisse vorhanden sind. Eine Beurteilung der aktuell zugelassenen bDMARDs kann in diesem Zusammenhang hingegen aktuell erst ansatzweise erfolgen. Die Abbildung der gegenwärtigen Evidenzlage soll dieses Problem aufgreifen und ferner eine Gegenüberstellung der gegenwärtig zugelassenen Wirkstoffe ermöglichen. Eine Übersicht in dieser Form ist ebenfalls Bestandteil der 2014 im Auftrag der Techniker Krankenkasse erstellten und für die pharmazeutische Arztberatung vorgesehenen „Arzneimittelinformation Rheuma“ (Hinrichs, 2014).

Im Anschluss an die im jeweiligen Kontext durchgeführten Literaturrecherchen sollen die Untersuchungsergebnisse mit den extrahierten Leitlinienempfehlungen abgeglichen werden. Diese Gegenüberstellung fokussiert insbesondere auf die Ermittlung etwaig bestehender Diskrepanzen zwischen der Versorgungsrealität auf der einen Seite und den von Fachgesellschaften konkret ausgesprochenen Empfehlungen andererseits. Bei der Betrachtung von nicht wenigen Versorgungsaspekten wurden diesbezüglich „Lücken“ offenbar, die am Ende dieses Abschnitts der Arbeit diskutiert werden. Ökonomische Aspekte spielen bei der Verschreibung hochpreisiger (biotechnologisch hergestellter) Arzneimittel eine nicht zu vernachlässigende Rolle, Statistiken über Umsatz- und Zulassungsentwicklung zeigen die wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika im deutschen und internationalen Arzneimittelmarkt. Um einen Ausblick in die Zukunft zu gewähren, soll in diesem Abschnitt als Schwerpunkt das aktuelle Thema der Biosimilars aufgegriffen werden: In den kommenden Jahren verlieren viele für die RA-Therapie zugelassene Wirkstoffe ihren Patentschutz, sodass im Zuge des

Markteintritts der biosimilaren Arzneimittel für die Krankenkassen bemerkenswerte Einsparpotenziale resultieren könnten. Eine Einschätzung über die Chancen und Herausforderungen – die komplexe Struktur der monoklonalen Antikörper macht die Herstellung wesentlich aufwendiger als bei bereits verfügbaren Biosimilars – sowie mögliche Einspar-Erwartungen soll dieses Kapitel beschließen.

Am Ende jedes Abschnittes dieser Arbeit werden die Kernpunkte jeweils in einem Zwischenfazit aufgegriffen und diskutiert; anhand der resultierenden Fragestellungen wird zum folgenden Abschnitt übergeleitet.

Abschließend soll ein Überblick zur Entwicklung des Versorgungsgeschehens in der Rheumatologie resultieren, wobei die betrachteten Versorgungsaspekte gemäß der SVR-Definition auf Merkmale einer Unter-, Über- oder Fehlversorgung überprüft werden. Sind bezogen auf die Optimierung der rheumatologischen Versorgung positive Tendenzen erkennbar bzw. bestehen aktuell noch Versorgungsdefizite, lassen sich daraus weitere Fragestellungen für die rheumatologische Versorgungsforschung ableiten.

Diese werden in einer abschließenden Diskussion aufgegriffen.

3. Hintergrund zur Epidemiologie und Ätiologie

3.1 Definition der Rheumatoiden Arthritis – 1987 vs. 2010

3.1.1 ACR-Klassifikationskriterien aus dem Jahr 1987

Zur Definition der RA werden nach wie vor die 1987 vom American College of Rheumatology (ACR) vorgeschlagenen Klassifikationskriterien herangezogen:

Tabelle 1: ACR-Klassifikationskriterien, Stand 1987 (modifiziert nach DGRh, 2011)

Zeichen und Symptome	Beschreibung
Morgensteifigkeit	> 1 Stunde für > 6 Wochen
Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen	Schwellung oder Erguss > 6 Wochen
Arthritis an Hand- oder Fingergelenken	Befall mind. eines Fingergrundgelenkes oder Fingermittelgelenks > 6 Wochen
- Symmetrische Arthritis - gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion	Befall mind. einer der folgenden Regionen > 6 Wochen: - Fingergrundgelenk - Fingermittelgelenk - Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Zehengrundgelenk
Subkutane Rheumaknoten	Objektiv beobachtbare subkutane Knoten
Rheumafaktornachweis	Erläuterung in Abschnitt 3.4.2.1
Radiologisch erkennbare Veränderungen	Identifizierung krankheitsspezifischer Gelenkerosionen an den Händen

Ein Patient wird als an RA erkrankt klassifiziert, wenn mindestens 4 dieser 7 Kriterien erfüllt sind, wobei die Kriterien 1 bis 4 für mindestens 6 Wochen bestanden haben müssen.

Die *Verdachtsdiagnose* RA ist allerdings auch schon bei Vorliegen einer Mono- oder Oligoarthritis ohne Erfüllung der übrigen Kriterien möglich.

Zu Beginn manifestieren sich ca. 15% der Fälle in dieser Form (DGRh, 2011; Arnett et al., 1988; DGRh, 2007a).

3.1.2 ACR/EULAR Klassifikationskriterien aus dem Jahr 2010

Die neuen vom ACR und der European League Against Rheumatism (EULAR) im Jahre 2010 gemeinsam veröffentlichten Klassifikationskriterien sollen eine frühe Diagnose bei noch undifferenzierter Arthritis erleichtern.

Hier fließen - neben Art und Zahl der betroffenen Gelenke - die Serologie (Rheumafaktor, Antikörper gegen citrullinierte Peptide), akute Phase Parameter (C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit) sowie die Symptombdauer ein:

Tabelle 2: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien, Stand 2010 (modifiziert nach DGRh, 2011)

Zahl der geschwollenen / schmerzhaften Gelenke	Serologie	Akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
≤ 1 (mittel)großes Gelenk	RF & ACPA negativ	CRP & BSG normal	< 6 Wochen	0
2-10 (mittel)große Gelenke		CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1-3 kleine Gelenke	RF oder ACPA niedrig positiv			2
4-10 kleine Gelenke	RF oder ACPA hoch positiv			3
> 10 Gelenke; davon ≥ 1 kleines				5

Voraussetzung für die Anwendung der 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 Gelenkerkrankungen).

Als Prädilektionsstelle (lat. Prädilektion, „Vorliebe“) wird die von einem bestimmten Krankheitsprozess bevorzugte Körperregion bezeichnet.

Werden mindestens 6 Punkte erreicht, kann die Diagnose RA gestellt werden (DGRh, 2011; Aletaha et al., 2010), wobei in den Spalten jeweils nur der höchste Punktwert gilt: Z.B. ergeben 4 kleine (3 Punkte) und 2 mittlere geschwollene oder schmerzhaft Gelenke (1 Punkt) insgesamt 3 Punkte.

Ergänzende Erläuterungen:

- Definition kleine Gelenke: Fingergrund- und Fingermittelgelenke; Zehengrundgelenke, Großzehenmitelgelenke und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke, Großzehengrundgelenke sowie Finger- und Zehenendgelenke.
- 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 druckschmerzhafte 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
- Akute Phase Parameter: Das Kriterium einer Akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP (C-reaktives Protein) oder BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) 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.

3.2 Epidemiologie der RA

Die RA ist eine Autoimmunerkrankung und die häufigste Form der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen (Symmons, 2002a).

Weltweit gibt es – abgesehen von einzelnen isolierten Populationen wie z. B. bestimmten Indianerstämmen – kaum Unterschiede in der Häufigkeit der rheumatoiden Arthritis. In wenig entwickelten ländlichen Regionen wurden weniger Fälle gefunden als in urbanen Gebieten. Dies führte zu der Annahme eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten der RA und einem „industrialisierten“ Lebensstil (Rothschild, 2001). Neuere Untersuchungen konnten in diesem Zusammenhang den wichtigsten Umweltfaktor für die Entstehung einer RA nachweisen: Das Rauchen (Aho & Heliövaara, 2004; Lahiri et al., 2012).

Einflüsse der Ernährung werden nach wie vor diskutiert. Während der Verzehr von viel rotem Fleisch mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert wird (Pattison et al., 2004), soll die fischreiche Mittelmeerernährung aufgrund ihres hohen Anteils an ungesättigten Fettsäuren einen gewissen Schutz bieten (Willers et al., 2012).

In Europa lässt sich ein von Süden (niedrigste Prävalenz) nach Norden (höchste Prävalenz) gerichteter Gradient feststellen. So wurde für Männer in Finnland eine Prävalenz von 0,6%, in Frankreich von 0,32% und in Italien von 0,13% ermittelt; für Frauen in denselben Ländern betragen die Prävalenzen 1%, 0,86% und 0,51%. (Symmons, 2002a; Saraux et al., 1999). Eine mögliche Erklärung für diesen auffälligen Unterschied können genetische Einflüsse oder Umweltfaktoren sein, günstige Auswirkungen der fisch- und vitaminreichen mediterranen Ernährung werden diskutiert (Drosos et al. 1992; Linos et al. 1999).

Auch zahlreiche andere Untersuchungen fanden bei Frauen eine höhere Prävalenz als bei Männern (z.B. Linos et al., 1980; Silman, 2001; Myasoedova et al., 2010). Die Auswertung der BARMER GEK Daten zur Prävalenz der Erkrankung unter den Versicherten in den Jahren 2006-2012 (siehe Punkt 3.2.3.2) bestätigt diesen Sachverhalt, wobei – unabhängig vom Geschlecht – die höchsten prozentualen Werte bei den hochaltrigen Versicherten (> 70 Jahre) ermittelt wurden. In diesem Kontext lässt sich zudem eine Zunahme der Prävalenz über den betrachteten Zeitraum feststellen.

Die international vielfach bestätigte Prävalenz der RA liegt um 0,8% (Symmons et al., 2002b). In Deutschland leben nach der Volkszählung im Jahr 2011 rund 67 Mio. Erwachsene (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2013). Daraus ergibt sich

eine erwartete Zahl von etwa 537.000 erwachsenen RA-Kranken. Patienten mit juveniler Arthritis sind damit noch nicht berücksichtigt.

Eine Vorhersage über die Entwicklungen von Prävalenz und Inzidenz ist nur schwer zu treffen. Im WHO-Bericht „THE BURDEN OF MUSCULOSKELETAL CONDITIONS AT THE START OF THE NEW MILLENIUM“ aus dem Jahr 2003 wurde angesichts des stetig zunehmenden Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung mit einem Anstieg der Inzidenz in den folgenden 10 Jahren gerechnet (WHO, 2003).

Genaue Zahlen sind in dem WHO-Bericht in diesem Kontext nicht genannt („the net result [...] is unpredictable“); die Ermittlung solle im Rahmen zukünftiger spezifischer Untersuchungen erfolgen.

Prinzipiell gilt für derartige Analysen, dass die Angabe der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz eine ausreichend große Population mit bekannter Alters- und Geschlechtsverteilung erforderlich macht. Außerdem muss explizit definiert werden, ab wann ein Patient als an RA erkrankt klassifiziert wird.

Im Durchschnitt wird pro Jahr – dies ermittelten Silman und Kollegen – mit 20 bis 30 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 40 bis 60 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen gerechnet. Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt verschiedenen Untersuchungsergebnissen zufolge bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern im Alter von 65–75 Jahren (Zink et al., 2010b; Silman, 2001; Silman et al., 2009). Eine Studie der Mayo-Klinik in Rochester (Minnesota) ermittelte für die Jahre 1995–2007 eine Zunahme der Zahl an RA-Neuerkrankungen bei Frauen in den USA. Eingeslossen sind die Daten von Personen aus der erwachsenen (≥ 18 Jahre) Bevölkerung, bei denen zwischen dem 1. Januar 1995 und 31. Dezember 2007 eine rheumatoide Arthritis (RA) erstmals diagnostiziert worden war (Myasoedova et al., 2010). Die Inzidenz-Kohorte bestand aus 466 Patienten im mittleren Alter von 55,6 Jahren, davon waren 69 Prozent weiblich. Zwischen 1995 und 2007 stieg die Häufigkeit einer erstmals diagnostizierten RA bei Frauen mäßig an, nicht jedoch bei den Männern (53,1/100.000 versus 27,7/100.000).

Die Autoren nennen drei möglich Gründe für diese Zunahme:

- Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Risiko für eine RA ist nachgewiesen. Und Frauen seien an dem Trend in den USA, weniger zu rauchen, geringer beteiligt.

- Zweitens nannten die Autoren die – verglichen mit älteren Präparaten - niedrigere Östrogendosis der heute verfügbaren Kontrazeptiva; Östrogene bieten möglicherweise einen Schutz vor RA.
- Drittens könnte auch Vitamin D eine Rolle spielen. Der Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und einer rheumatoiden Arthritis konnte jedoch in mehreren Studien noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Im Abschnitt Ätiologie wird auf diese Auffälligkeiten näher eingegangen, weitere mögliche Ursachen werden diskutiert.

3.2.1 Daten zur Epidemiologie BARMER GEK-Versicherter

Im Kontext der Epidemiologie können Daten von Versicherten der BARMER GEK an dieser Stelle die oben genannten Angaben sinnvoll ergänzen. Anhand der vorliegenden Sekundärdaten der betrachteten Versichertenpopulation wird die höhere Prävalenz der RA bei weiblichen Patienten bestätigt.

Dabei zeigt sich bei männlichen und weiblichen Versicherten, für die im Zeitraum 2006-2012 in mindestens zwei Quartalen die Diagnose M05 oder M06 vorlag, insgesamt ein einheitliches Bild einer gleichbleibenden Prävalenz. Eine Zunahme über die Jahre ist jedoch bei den über 70-jährigen Versicherten erkennbar.

Die Codierungs-Systematik wird unter Punkt 3.4.3 näher erläutert; nach der vierstelligen Systematik der ICD-10 werden die Erkrankungen aus dem Rheumatischen Formenkreis und chronischem Verlauf mit M05.- (Seropositive chronische Polyarthritits) bzw. M06.- (Sonstige chronische Polyarthritits) codiert.

3.2.1.1 Methodik und Datengrundlage

Genutzt werden Sekundärdaten der BARMER GEK, wobei es sich um administrative Daten handelt, die im Rahmen der Versorgung der Versicherten anfallen (Abrechnungsdaten) und zumeist in großen Mengen elektronisch erfasst sind.

Sie können im Rahmen von Sekundärdatenanalysen für wissenschaftliche Fragestellungen „weiterverwendet“ werden, ursprünglich wurden sie aber für andere Zwecke erhoben.

Nutzung von Routinedaten

Die vorliegenden Untersuchungen wurden auf der Grundlage von Routinedaten der BARMER GEK erstellt; dass die genutzten Daten nicht speziell für solche wissenschaftlichen Auswertungen generiert wurden, ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten (Hoffmann, 2008).

Hintergrund: Mit Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) am 1.1.2004 wurden die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) zur Weitergabe von Diagnosedaten und Abrechnungsziffern an die Gesetzlichen Krankenkassen verpflichtet. Dadurch wurde eine versichertenbezogene, aber pseudonymisierte Auswertung dieser Daten ermöglicht.

In den vorhergehenden Jahren besaßen Gesetzliche Krankenkassen keine Informationen darüber, welche Einzelleistungen für ihre Versicherten abgerechnet oder welche Diagnosen im Rahmen der ambulanten kassenärztlichen Versorgung bei einzelnen Versicherten gestellt wurden.

Für patienten- oder arztbezogene Arzneimittelverbrauchs- bzw. Versorgungsstudien stellen Krankenkassenroutinedaten damit eine wichtige Datenquelle dar.

Ein entscheidender Vorteil ist beispielsweise das Fehlen bestimmter statistischer Verzerrungen (Bias): Insbesondere Erinnerungs- oder Interviewer-Bias können bei der Befragung von Personen im Rahmen von mündlich durchgeführten Datenerhebungen zu systematischen Verzerrungen der Ergebnisse führen; vor allem bei retrospektiv angelegten Untersuchungen stellen derartige Bias eine häufige Fehlerquelle dar. Gemeint sind zum einen Verzerrungen, die dadurch entstehen, dass sich die befragten Probanden nicht mehr exakt an Begebenheiten erinnern oder diesen im Nachhinein mehr oder weniger Bedeutung als ursprünglich zumessen (Erinnerungs- oder Recall-Bias). Als Interviewer-Bias wird die bewusste oder unbewusste Beeinflussung von Personen im Rahmen von mündlichen Meinungserhebungen bezeichnet (z.B. durch die Formulierung der Fragestellung). Demgegenüber ermöglicht die Nutzung von Routinedaten Aussagen über alle GKV-Versicherten – unabhängig von Alter, Sprachkenntnissen, Morbidität, Erreichbarkeit, Erinnerungsvermögen und Einwilligungsfähigkeit (Schubert et al., 2008).

Die Datenbasis bildet also letztlich 100% der Leistungsdaten ab.

Darüber hinaus sind Sekundärdatenanalysen - im Vergleich zu Primärerhebungen - normalerweise kostengünstiger und mit weniger Aufwand durchführbar.

Nachteile von Sekundärdatenanalysen sind mögliche Störgrößen (confounder), die teilweise schwer abschätzbar und kontrollierbar sind. So hat der mit Routinedaten arbeitende Forscher keinen Einfluss auf die Erhebung der Daten, deren Umfang sowie die Qualität ihrer Dokumentation. Frühere Untersuchungen zeigten beispielsweise, dass Codierungen in Routinedaten oft fehlerbehaftet sind (Gerste & Gutschmidt, 2006; Giersiepen et al., 2007). Diagnosen, welche mittels des ICD-Codes verschlüsselt werden, sind daher mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten, da von Seiten vieler Ärzte im Sinne einer Abrechnungsbegründung codiert wird.

Die im Januar 2008 in der zweiten Version heraus gegebene Leitlinie GPS (GPS - Gute Praxis Sekundärdatenanalyse) der Arbeitsgruppe „Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention

(DGSMP) und der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) bildet die Basis für den Umgang mit Routinedaten. Diese Leitlinie wurde bei den Auswertungen berücksichtigt (AGENS et al., 2008; Hasford et al. 2004, Hoffmann, 2008).

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass sich routinemäßig erhobene Daten wie z.B. Arzneimittel-Verordnungsdaten in vielfältiger Art und Weise im Rahmen der Versorgungs- und Public-Health-Forschung nutzen lassen und - was beispielsweise den Aufbau von pharmakoepidemiologischen Datenbanken anbelangt - ein enormes, vielfach noch weitgehend ungenutztes Potenzial bieten (Glaeske et al., 2009b).

Datengrundlage: BARMER GEK-Daten

Bereits seit dem Jahr 1989 werden wesentliche gesundheitsbezogene Daten von Versicherten der Gmünder Ersatzkasse (GEK) mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung erfasst.

Am 1. Januar 2010 erfolgte die Vereinigung der GEK mit der Barmer Ersatzkasse zur BARMER GEK. Die BARMER GEK-Daten liefern im Rahmen von Sekundäranalysen schon aufgrund der Größe der Kasse (rund 9 Mio. Versicherte) eine ausgesprochen breite und empirisch belastbare Ausgangsbasis für populationsbezogene Aussagen zu gesundheitsrelevanten Fragestellungen, die im Rahmen von Primärerhebungen kaum mit vertretbarem Aufwand erreicht werden könnten (Bitzer et al., 2008).

Für die Auswertungsjahre 2006-2012 liegen gesundheitsrelevante Informationen zu GEK- bzw. BARMER GEK-Versicherten vor; die Zusammensetzung der jeweiligen Versichertenpopulation wird in folgender Tabelle dargestellt (Glaeske & Schick Tanz, 2006).

Tabelle 3: GEK und BARMER GEK - Zusammensetzung der Versichertenpopulation

Anzahl Versicherte	2006 (GEK)	2007 (GEK)	2008 (addierte Daten)	2009 (addierte Daten)	2010 (BARMER GEK)	2011 (BARMER GEK)	2012 (BARMER GEK)
Gesamt	1.620.193	1.646.284	8.772.298	8.793.714	9.000.504	9.074.877	9.109.723
Männer	867.857	874.187	3.602.536	3.647.502	3.757.347	3.801.665	3.830.663
Frauen	752.336	772.097	5.169.762	5.146.212	5.243.157	5.273.212	5.279.060

3.2.2 Klassifikationssysteme

Für Sekundärdatenanalysen sind zwei Klassifikationssysteme von Bedeutung: Eines für Arzneimittel und eines zur Darstellung von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme:

3.2.2.1 Arzneimittel-Klassifikation: ATC-/DDD-Systematik

Zur Arzneimittel-Klassifikation wird das international anerkannte ATC-System in der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) geführten amtlichen Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit DDD-Angaben verwendet.

Wirkstoffe werden nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt (ATC-Code = Anatomical Therapeutic Chemical-Code). Den Wirkstoffen ist eine definierte Tagesdosis (DDD) zugeordnet, wobei es sich um die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffes bei Erwachsenen handelt (DIMDI, 2013).

3.2.2.2 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten: ICD-10

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, International Classification of Diseases) wird von der WHO herausgegeben und im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ins Deutsche übertragen; auf dessen Homepage sind kostenfreie Fassungen verfügbar. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es für die 10. Revision der ICD zwei wesentliche Einsatzbereiche:

- Verschlüsselung von Todesursachen: ICD-10-WHO
- Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung: ICD-10-GM.

Seit dem 1.1.2000 wird die ICD-10 zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung gemäß den §§ 295 und 301 SGB V eingesetzt. Für diese Zwecke wird die ICD-10-GM (GM = German Modification) verwendet, die bis zum Jahr 2003 als ICD-10-SGB-V bezeichnet wurde (DIMDI, 2014b)

3.2.3 Routinedaten-Auswertung

3.2.3.1 Methodik der Datenerhebung

Ausgewertet wurden Routinedaten der BARMER-GEK Versicherten, für die im ambulant-ärztlichen Versorgungsbereich in den Jahren 2006-2012 eine Diagnose für Chronische Polyarthritits (ICD 10-Schlüssel M05 oder M06) vorlag, und zwar in mindestens *zwei* unterschiedlichen Abrechnungsquartalen.

Dieses Vorgehen wurde analog zur Systematik des Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) gewählt: Um als Krankenkasse für erkrankte Versicherte eine Geldzuweisung aus dem Gesundheitsfonds zu erhalten, muss der betreffende Patient das sogenannte „M2Q-Kriterium“ erfüllen – die Codierung der jeweiligen Diagnose muss bei ambulanter Behandlung folglich zweimal in unterschiedlichen Quartalen erfolgt sein.

Exkurs: Der morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Der Morbi-RSA soll Unterschiede in den Risikostrukturen der Krankenkassen ausgleichen. Entscheidend in diesem Zusammenhang und grundsätzlich komplex ist die Einstufung der Versicherten in „krank“ oder „gesund“. Hier nur auf das Alter Bezug zu nehmen hat sich als nicht ideal erwiesen: Insbesondere chronisch kranke Versicherte - und dies können durchaus auch junge Menschen sein - würden so nicht erfasst. Folglich soll die Unterscheidung zwischen „krank“ und „gesund“, also die Morbidität der Versicherten, berücksichtigt werden, um zu verhindern, dass eine Konzentration kranker (insbesondere chronisch kranker) Versicherter bei einer bestimmten Krankenkasse für diese mit gravierenden Wettbewerbsnachteilen verbunden ist. Die Eingruppierung erfolgt anhand der von den Ärzten erstellten Diagnosen und den verordneten Arzneimitteln.

Die Zuweisungen für Pflichtleistungen einer Krankenkasse aus dem Gesundheitsfonds werden dementsprechend durch den Risikostrukturausgleich angepasst, dem unterschiedlichen Versorgungsbedarf von Versicherten einer Kasse wird damit Rechnung getragen (BVA, 2008).

Vom Bundesversicherungsamt wurden für 80 ausgewählte Krankheiten - die Rheumatoide Arthritis ist auf der Liste der 80 Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 an Position 65 gelistet - 106 Morbiditätsgruppen definiert; die Zuschläge werden für diese hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) ermittelt.

Abbildung 2: Übersicht ausgewählter Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 (BVA, 2013)

- 49) Ventrikuläre Tachykardie / Arrhythmie, Herzstillstand
- 50) Vorhoffarrhythmie
- 51) Herzinsuffizienz
- 52) Atherosklerose, periphere Gefäßerkrankung
- 53) Pneumonie und andere infektiöse Lungenerkrankungen
- 54) Mukoviszidose
- 55) Emphysem / Chronische obstruktive Bronchitis
- 56) Akutes Lungenödem und respiratorische Insuffizienz
- 57) Postinflammatorische und interstitielle Lungenfibrose
- 58) Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn / Colitis ulcerosa)
- 59) Ileus
- 60) Leberzirrhose (inkl. Komplikationen)
- 61) Chronische Hepatitis
- 62) Schwerwiegende bakterielle Hautinfektionen
- 63) Psoriasis und Parapsoriasis (inkl. Gelenkbeteiligung)
- 64) Hautulkus (ohne Dekubitalgeschwür)
- 65) Rheumatoide Arthritis und entzündliche Bindegewebskrankheiten
- 66) Osteoarthritis der großen Gelenke
- 67) Spinalkanalstenose
- 68) Osteoporose und Folgeerkrankungen
- 69) Entzündung / Nekrose von Knochen
- 70) Nephritis
- 71) Niereninsuffizienz
- 72) Neurogene Blase
- 73) Bestehende Schwangerschaft (einschl. Komplikationen)
- 74) Angeborene schwere Herzfehler (<18 Jahre)
- 75) Angeborene Fehlbildungen der Lunge und des Magen-Darm-Traktes bei Kindern (bis max. 5 Jahre)
- 76) Wirbelkörperfraktur
- 77) Traumatische Amputation einer Extremität
- 78) Luxation des Hüftgelenks

3.2.3.2 Ergebnisse der Routinedaten-Auswertung

Nutzt man nun die beschriebenen Routinedaten der BARMER GEK, so lässt sich aufgrund der Verteilung der Diagnosen die Prävalenz der RA darstellen.

Erkennbar ist, dass die Prävalenz sowohl bei Frauen und Männern über die Jahre leicht ansteigt und bei den weiblichen Versicherten im Jahr 2012 insgesamt rund 2% betrug. Bei Männern lag die Prävalenz in diesem Jahr in der Gesamtbetrachtung lediglich bei etwa 0,9%.

Abbildung 3: Prävalenz der RA bei den in der BARMER-GEK versicherten Frauen in den Jahren 2006-2012 sortiert nach Altersgruppen [in %]

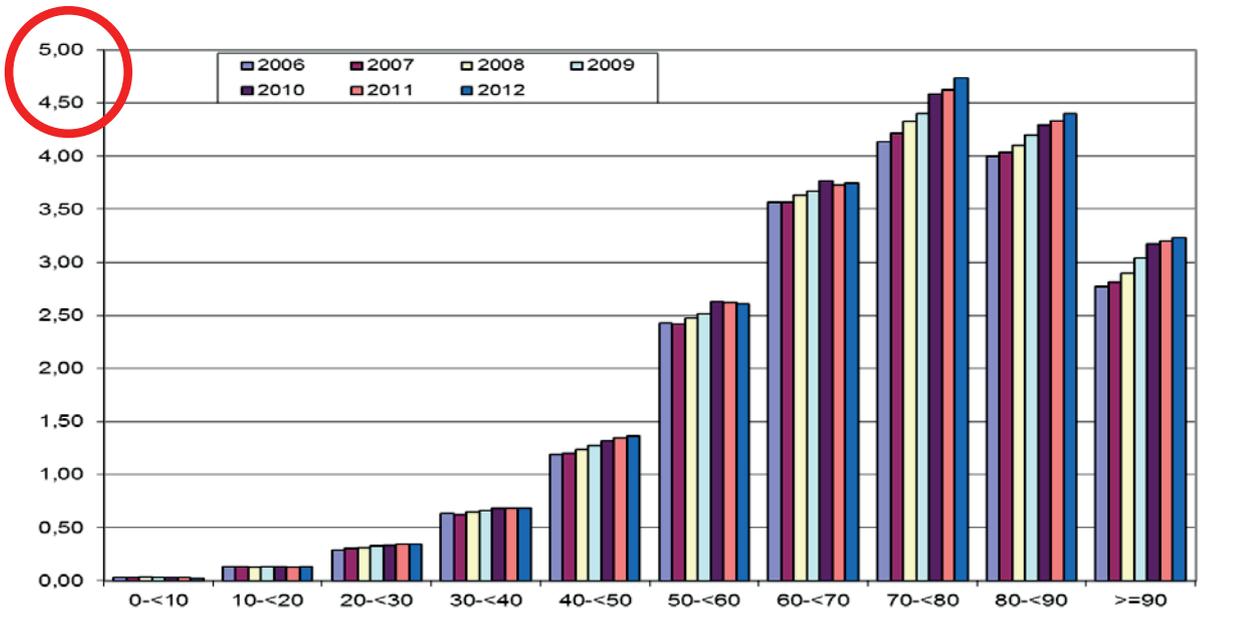
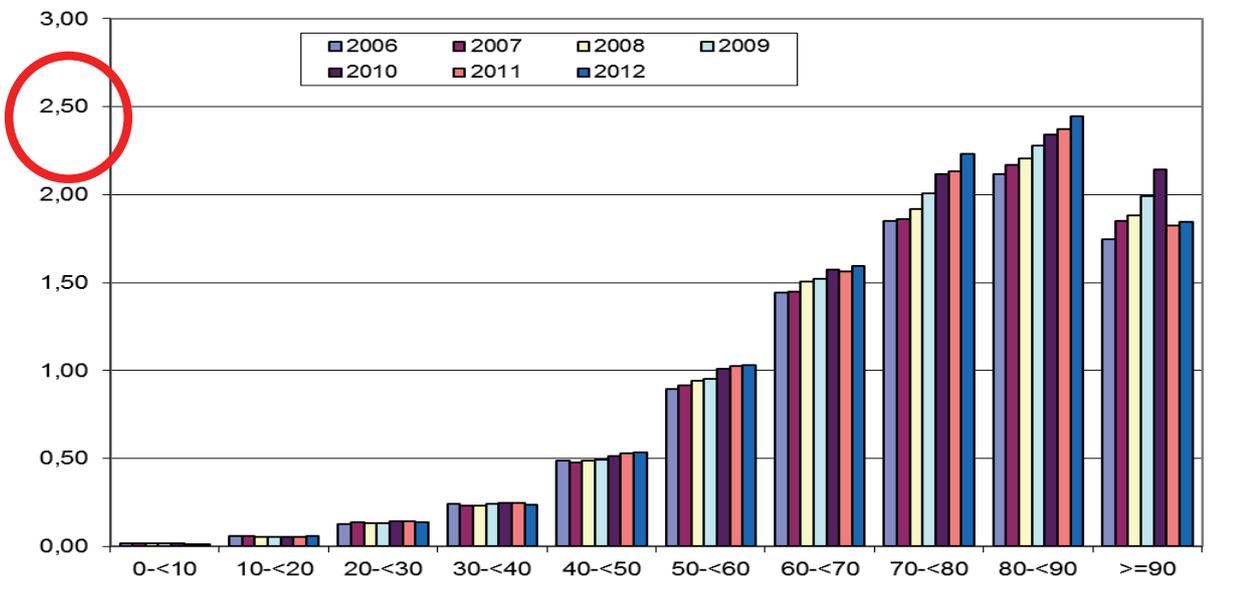


Abbildung 4: Prävalenz der RA bei den in der BARMER-GEK versicherten Männern in den Jahren 2006-2012 sortiert nach Altersgruppen [in %]



3.3 Ätiologie

Die Ursache der Erkrankung ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Es gilt jedoch als gesichert, dass komplexe genetische, immunologische und hormonelle Prozesse mit Umweltfaktoren wie z. B. Infektionen oder Tabakkonsum zusammenwirken (Symons, 2002; Zink et al., 2010b).

3.3.1 Genetische Risikofaktoren

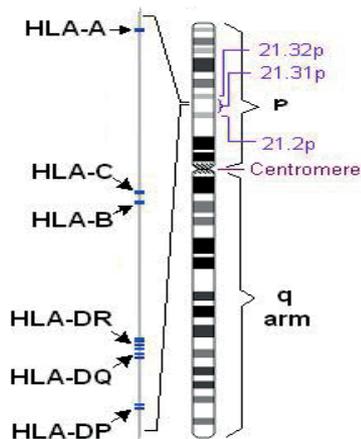
Dass eine familiäre Veranlagung für die Erkrankung existiert, wurde insbesondere durch Untersuchungen von Zwillingspaaren offenbar: Silman und Kollegen fanden in diesem Zusammenhang, dass das Vorliegen einer RA bei einem von zwei eineiigen Zwillingen für den anderen eine 15%ige Wahrscheinlichkeit bedeutet, ebenfalls zu erkranken (Silman et al., 1993). Bezogen auf monozygotische Zwillingspaare kamen Aho und Kollegen zu einem vergleichbaren Ergebnis (Aho et al., 1986).

Im Vergleich mit anderen Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte des Erkrankungsrisikos durch genetische Faktoren bedingt ist, wobei die zur Krankheitsdisposition hauptsächlich beitragende erbliche Komponente dem HLA-DR-Locus zugeordnet wurde (Stastny, 1978).

HLA ist die Abkürzung für Humanes Leukozyten-Antigen. Es handelt sich hierbei um eine Gruppe menschlicher Gene, die u.a. für die Funktion des Immunsystems entscheidend sind. Die Gene für fast alle HLA-Proteine finden sich etwa in der Mitte des kurzen (*p*-) Armes auf dem Chromosom 6 und lassen sich topographisch in zwei Klassen einteilen:

- Klasse-I-Antigene (A, B & C)
- Klasse-II-Antigene (DR, DP & DQ)

Abbildung 5: HLA-Allele auf dem menschlichen Chromosom 6 (Wikimedia Commons)



Jeder Mensch besitzt zwei HLA-Merkmale (Allele) pro Genort, ein mütterlich und ein väterlich ererbtes. MacGregor und Kollegen fanden, dass Patienten mit RA präferentiell bestimmte HLA-DR-B1-Allele – insbesondere das HLA-DR-B1*0404, das HLA-DR-B1*0401 sowie das HLA-DR-B1*0101 – exprimieren (MacGregor et al., 2000).

Eine Analyse mehrerer britischer Kohortenstudien ergab kürzlich, dass der genetische Marker HLA-DR-B1 zum einen offensichtlich mit der (anhand radiologischer Befunde beurteilten) Schwere der Erkrankung assoziiert ist; darüber hinaus konnten Viatte und Kollegen auch Zusammenhänge mit der krankheitsspezifischen Mortalität und dem Ansprechen auf die Behandlung mit TNF-Hemmern feststellen.

Diese Erkenntnisse sollten den Weg für weitere Studien ebnen, etwa um zu klären, wie sich Informationen aus der HLA-DR-B1-Typisierung für Diagnostik und Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis besser nutzen lassen (Viatte et al., 2015).

3.3.2 Immunologische Prozesse

Die Rolle von B-Lymphozyten in der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis ist seit der Entdeckung des Rheumafaktors intensiv studiert worden.

Als Entdecker gilt der norwegische Mediziner Erik Waaler, der die Substanz im Jahre 1937 im Rahmen eines Experimentes im Blutserum von Rheumakranken identifizierte. Auf ihn geht auch der Waaler-Rose-Test zurück, eine von mehreren Laboruntersuchungen zum Nachweis des Rheumafaktors im Blut.

Rheumafaktoren sind Autoantikörper - klassisch vom IgM-Typ, doch auch andere Immunglobulinklassen sind vertreten.

Sezerniert werden die Antikörper von aktivierten B-Lymphozyten (Plasmazellen), gerichtet sind sie gegen die Fc-Teile von körpereigenen IgG-Immunglobulinen. Im Gegensatz zu den antigenbindenden Fab-Fragmenten („antigen-binding fragments“) handelt es sich bei dem Fc-Fragment um den darunterliegenden kristallisierbaren Teil des Antikörpers („crystallisable fragment“).

Die Phagozytose der entstehenden Immunkomplexe durch Makrophagen oder Granulozyten führt zu einer Aktivierung des Komplementsystems, in der Folge werden verschiedene Zytokine und proteolytische Enzyme freigesetzt.

Eine pathogenetisch herausragende Bedeutung für die Inflammation und die Gelenkdestruktion haben in diesem Zusammenhang Interleukin-1 (IL-1) und der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha). Von beiden Zytokinen ist bekannt, dass sie sowohl die Produktion von Prostaglandinen stimulieren als auch über eine gesteigerte Synthese von Matrixmetalloproteinasen die Resorption des Knorpels fördern. Gleichzeitig haben sie inhibierende Wirkungen auf regenerative Prozesse wie die Neusynthese von Matrixkomponenten (Choy & Panayi, 2001).

Rheumafaktor-produzierende B-Zellen haben zudem wichtige Antigenpräsentationsfunktionen für arthritogene T-Zellen.

Das Verständnis der pathophysiologischen immunologischen Prozesse war und ist mitentscheidend für die Entwicklung neuer Therapiestrategien (Nagy et al., 2008; Weyand, 2000).

Detailliert wird der Wirkmechanismus der in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifenden DMARDS im Abschnitt 4.5.3 erläutert.

3.3.3 Infektionen als Ursache?

Bei Infektionskrankheiten können unabhängig vom Zielorgan der Infektion auch die Gelenke oder andere Teile des Bewegungssystems betroffen sein. Unter der Bezeichnung „reaktive Arthritis“ werden alle entzündlichen Arthropathien verstanden, die durch eine extraartikuläre Infektion verursacht sind, bei denen aber kein Erregernachweis im Gelenk gelingt. Die Vielfalt der Erreger, die eine derartige reaktive Arthritis auslösen können, erschwert darüber hinaus oftmals den Nachweis eines direkten Zusammenhangs (DGRh, 2010).

Weil einige Formen entzündlicher Gelenkerkrankungen obligat in einem engen Kontext zur immunologischen Abwehr mikrobieller Erreger auftreten, wird die viel diskutierte Hypothese der Infektionsätiologie der RA durch die klinische Empirie gestützt: Beispiele für den Zusammenhang zwischen Infektion und Arthritis-Pathogenese sind u.a. die reaktiven Arthritiden nach urogenitalen (häufig ausgelöst durch Chlamydien) oder gastrointestinalen Infekten (Erregertypen: Campylobacter, Salmonellen, Yersinien, Shigellen). Auch Viren wie das Rötelnvirus (Rubella) und Hepatitis B können gelegentlich arthritische Manifestationen hervorrufen.

Gemeinsam ist diesen Arthritiden, dass sie in der Regel keinen chronischen Verlauf aufweisen und nicht erosiv verlaufen - zwei Merkmale, die für die RA charakteristisch sind. Theoretisch ist dennoch die Induktion eines chronischen Entzündungsprozesses in den Gelenken durch ein infektiöses Agens denkbar, da eine persistierende virale oder bakterielle Infektion der Gelenke zu einer kontinuierlichen Freisetzung von arthritogenen Antigen determinanten führen kann (Burkhardt & Möller, 2003).

3.3.4 Hormonelle Faktoren

Wie bereits im Abschnitt Epidemiologie erwähnt, tritt die RA häufiger bei Frauen auf. Die in diesem Kontext angeführten Auswertungen von Routinedaten der BARMER GEK Versicherten zur Epidemiologie aus den Jahren 2006 bis 2012 belegen diese geschlechtsspezifische Relation. Dies legt die Vermutung nahe, dass hormonelle Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielen könnten.

In diesem Zusammenhang entstand die Hypothese, dass möglicherweise die Verwendung der oralen Kontrazeptiva dazu beigetragen haben könnte, das Auftreten der RA bei jungen Frauen in den letzten 30-40 Jahren zu reduzieren: Seitdem die Östrogen-

Dosis in den verfügbaren Präparaten verringert wurde, lässt sich nun wieder ein Anstieg der Inzidenz erkennen (Myasoedova et al., 2010).

Die Beziehung zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und dem Auftreten einer RA wird seit den 1970er Jahren diskutiert, ein endgültiger Konsens fehlt jedoch. Mehrere große prospektive Kohortenstudien wie die Nurses' Health Studie, die Malmö Studie und die Iowa Women's Health Studie konnten beispielsweise keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Risiko, an RA zu erkranken, und der Einnahme oraler Kontrazeptiva feststellen (Karlson et al., 2004; Drossaers-Bakker et al., 2002). Andere Studienergebnisse zeigen hingegen eine dosis-abhängige Risikoreduktion (Spector et al., 1990; Allebeck et al., 1984).

Der Effekt mag zum einen auf die Wirkung der enthaltenen Hormone, zum anderen auf die dadurch verspätet eintretenden Schwangerschaften zurückzuführen sein. Es scheint, dass eine ungünstig verlaufende Schwangerschaft (spontane Fehlgeburt, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt) ein Risikofaktor für eine sich erst Jahre später entwickelnde RA sein könnte. Ein Ausbruch der Erkrankung während der Schwangerschaft ist selten, bei bereits bestehender RA zeigt sich eher eine Besserung der Beschwerden (Ostensen et al., 1983).

In den ersten Wochen nach der Geburt wird eine zunehmende Häufigkeit an Erkrankungsfällen festgestellt. Dies wird auf den Prozess des Stillens zurückgeführt, da das für die Milchsekretion verantwortliche Hormon Prolaktin proinflammatorische Eigenschaften aufweist: Es konnte gezeigt werden, dass Prolaktin u.a. die Synthese von Immunglobulinen und vom Rheumafaktor des IgM-Typs stimuliert (Gutiérrez et al., 1996; Lahiri et al., 2012). Der Prolaktin-Rezeptor gehört zur Klasse der Zytokinrezeptoren und wird von verschiedenen Immunzellen exprimiert (T- Lymphozyten, B- Lymphozyten, Makrophagen, Thymusepithelzellen).

Hinweise, dass eine postmenopausal durchgeführte Hormonersatztherapie protektive Effekte hat, wurden bislang nicht gefunden (Walitt et al., 2008; The Women's Health Initiative Study Group, 1998).

3.3.5 Einfluss der Ernährung und des Lebensstils

➤ Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren

Für den inflammatorischen Prozess spielen Eicosanoide (Prostaglandine und Leukotriene) eine zentrale Rolle, sie tragen zur klinischen Manifestation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen bei. Ihre Synthese erfolgt im Stoffwechsel vorwiegend aus Arachidonsäure, einer vierfach ungesättigten Omega-6-Fettsäure. Über die Ernährung lässt sich der Syntheseprozess gezielt beeinflussen, da bekannt ist, dass eine hohe alimentäre Zufuhr zu einer intensivierten körpereigenen Eicosanoid-Bildung führt. In der Folge kommt es zu einem ausgeprägten Konzentrationsanstieg in den Plasmalipiden und einem verstärkten Einbau in Phospholipide der Zellmembranen (Darlington & Stone, 2001).

Das Ausmaß der Eicosanoidbildung aus Arachidonsäure wird ebenfalls von ihrer Umsetzung durch die beiden Enzymsysteme Cyclooxygenase und Lipoxygenase bestimmt. Dabei konkurriert die Omega-6-Fettsäure mit der strukturell ähnlichen Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) um die gleichen Enzymsysteme des endoplasmatischen Retikulums (kompetitive Hemmung). Omega-3-Fettsäuren besitzen eine höhere Affinität zu diesen Enzymen, können infolge der zusätzlichen Doppelbindung aber nur in geringerem Umfang metabolisiert werden. Damit bewirken sie insgesamt eine Reduktion der Eicosanoidsynthese.

Darüber hinaus ist die Omega-3-Fettsäure EPA in der Lage, Omega-6-Fettsäuren aus Membranlipiden zu verdrängen und die Konzentration inflammatorischer Zytokine wie IL-1 zu senken (Willers et al., 2012).

Da EPA praktisch ausschließlich in fetten Seefischen wie Lachs, Makrele und Hering vorkommt, scheint die fischreiche Mittelmeerernährung einen gewissen Schutz vor der Erkrankung zu bieten (Drosos et al., 1992; Linos et al., 1999), während der Verzehr von viel rotem Fleisch mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert wird (Pattison et al., 2004).

➤ Alkoholkonsum

Der moderate Konsum von Alkohol wird mit einem gewissen schützenden Effekt in Verbindung gebracht (Lahiri et al., 2012).

Vor dem Hintergrund, dass eine Studie an Mäusen einen protektiven Effekt von Alkohol auf die Entstehung einer destruktiven Arthritis ergab, führten schwedische Wissen-

schaftler des Karolinska Instituts aus Stockholm eine bevölkerungsbasierte Studie in einer definierten Region in Schweden durch. Das Ziel von Källberg und Kollegen bestand darin, den Alkoholkonsum und das Risiko, an RA zu erkranken, in Relation zu setzen; weiterhin wurden mögliche Einflüsse des Rauchens untersucht. Insgesamt war ein erhöhter Alkoholgenuss von mehr als drei Einheiten (eine Einheit ist definiert als ein Glas Wein oder eine Flasche Bier) mit einem reduzierten Risiko (OR = 0,5) assoziiert, an einer RA zu erkranken. Darüber hinaus gab es Hinweise für eine Dosisrelation: Je höher der Alkoholkonsum, desto niedriger war das Risiko. Das Rauchen reduzierte jedoch die positiven Effekte des Alkohols (Källberg et al., 2009). Eingeflossen sind u.a. Daten der bevölkerungsbasierten schwedischen EIRA-Kohorte (EIRA = Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis), bestehend aus 1204 Fällen (festgestellt anhand ACR-Kriterien von 1987) und 871 Kontrollpersonen.

Die britische Sheffield-Kohorte konnte diese Daten anhand von 873 RA-Patienten und 1004 Kontrollprobanden bestätigen und quantifizieren: Das RA-Risiko war bei Nicht-Trinkern mehr als viermal so hoch wie bei Menschen, die an über zehn Tagen im Monat Alkohol tranken (Maxwell et al., 2010). Zurückführen lässt sich der protektive Effekt vermutlich auf die antiinflammatorischen Eigenschaften der insbesondere im Rotwein enthaltenen Flavonoide und Antioxidantien.

Auswertungen von Daten der Nurses Health Studie zeigten darüber hinaus, dass Interleukin-6 und der lösliche TNF-Rezeptor mit zunehmendem Alkoholkonsum herunterreguliert werden (Mukamal et al., 2005).

➤ Vitamin D

Der Einfluss von Vitamin D auf die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen ergibt sich aus dessen Eigenschaft als immunregulierendes Hormon (Szodoray et al., 2008). Die Rolle des fettlöslichen Vitamins in der Entstehung der RA wurde daraufhin in mehreren Studien untersucht, die Resultate zeigen jedoch keinen eindeutigen Effekt der Substanz auf das RA-Risiko.

Hinweise auf eine Reduktion des Erkrankungsrisikos durch die Einnahme des Vitamins liefern bislang insbesondere die Daten der Iowa Women's Health Studie aus dem Jahr 2004; allerdings sei auch dieses Erkenntnis, so die Autoren, zunächst „Hypothesen generierend“ (Merlino et al., 2004).

Sowohl Sen & Ranganathan als auch Welsh und Kollegen verweisen auf die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien mit geeignet gewählten klinischen Endpunk-

ten: Die Erkenntnis darüber, welche Rolle Vitamin D im Pathomechanismus der RA genau einnimmt, sei ausschlaggebend, um über den möglichen Nutzen einer Supplementierung im Rahmen der medikamentösen Therapie entscheiden zu können (Sen & Ranganathan, 2012; Welsh et al., 2011).

➤ Rauchen

Der wichtigste nachgewiesene Umweltfaktor für die Entstehung einer RA ist das Rauchen (Lahiri et al., 2012; Aho & Heliövaara, 2004).

Erste Hinweise auf einen Zusammenhang fanden Vessey und Kollegen eher zufällig im Rahmen einer gynäkologischen Studie (Vessey et al., 1987).

In der Folge wurden verschiedene weitere Studien durchgeführt:

Silman und Kollegen befragten hierzu Zwillinge: Zwilling 1 mit RA-Diagnose, Zwilling 2 ohne RA-Diagnose. Die Forscher interessierte der Zigarettenkonsum in der Vergangenheit der Probanden, die aufgrund ihrer genetischen Konstellation das gleiche grundsätzliche Risiko für das Auftreten einer RA aufweisen sollten. Die Ergebnisse der Fragebögen ließen die Autoren darauf schließen, dass Rauchen die Anfälligkeit für das Auftreten der Erkrankung in besonderem Maße beeinflusst (Silman et al., 1996).

Neuere Untersuchungsergebnisse in diesem Kontext legen nahe, dass durch die Inhalation des Tabakrauchs krankheitsspezifische Immunreaktionen getriggert werden – insbesondere die Citrullinierung von Peptiden (Klareskog et al., 2006; Gorman, 2006).

Weitere Studien bestätigten, dass Studienteilnehmer, die jemals geraucht hatten, generell ein höheres Risiko hatten, eine RA zu entwickeln (Symmons et al., 1997). Hutchinson und Kollegen fanden in diesem Zusammenhang, ebenso wie schwedische Forscher, eine dosisabhängige Assoziation zwischen den sog. „Packungsjahren“ und dem Auftreten einer RA. Als Packungsjahr wird die Einheit definiert, in welcher die inhalierete Rauch-Dosis eines Zigarettenrauchers beschrieben wird. Daraus lässt sich wiederum die Anzahl der konsumierten Zigaretten abschätzen. Die Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen (Inhalt ca. 20 Stück) wird mit der Zahl der Raucherjahre multipliziert: Wenn ein Raucher beispielsweise vier Jahre lang zwei Packungen Zigaretten am Tag raucht, ergeben sich $2 \times 4 = 8$ Packungsjahre. Die Inhalationstiefe oder der Schadstoffgehalt der gerauchten Zigaretten als zusätzliche Risikofaktoren werden bei dieser Berechnung nicht beachtet.

Darüber hinaus stellten die britischen Forscher einen stärkeren Einfluss des Rauchens insbesondere bei Patienten fest, bei denen in der Familie in der Vergangenheit keine

oder wenige Fälle von RA aufgetreten waren: Traten familiär hingegen gehäuft RA-Diagnosen auf, waren die Patienten weniger wahrscheinlich kontinuierliche Raucher (Hutchinson et al., 2001; Stolt et al., 2003; Gerok et al., 2007).

Dass eine Verbindung zwischen der seropositiven RA und Rauchen besteht, ist schon lange bekannt. Eine Untersuchung der finnischen Bevölkerung (7217 Teilnehmer \geq 30 Jahre) fand zunächst einen generellen Zusammenhang zwischen dem Nachweis des Rheumafaktors im Blutserum und Rauchen (Tuomi et al., 1990).

In einer anderen Studie aus dem Jahr 2000 wurde die Korrelation zwischen dem Rauchen einerseits und dem Level des Autoantikörpers andererseits bestätigt; insbesondere der Rheumafaktor vom IgA-Typ schien dabei auf einen schweren Krankheitsverlauf hinzudeuten (Masdottir et al., 2000).

Stolt und Kollegen konnten darüber hinaus zeigen, dass dieses erhöhte Risiko, an der seropositiven Form der RA zu erkranken, für beide Geschlechter gleichermaßen gilt; ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Ausbruch einer seronegativen RA bestand dagegen nicht. Festgestellt wurde auch, dass mehrere Jahre nach Beendigung des Zigarettenkonsums von einem Rückgang des Risikos ausgegangen werden kann (Stolt et al., 2003).

3.4 Diagnosestellung

3.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamnestisches Differenzierungsmerkmal ist zunächst die Dauer der Beschwerden, d.h. es gilt zu ermitteln, seit wann eine *Gelenkschwellung* (nicht nur Gelenkschmerz) besteht. Ob die Schmerzempfindung wellenförmig verläuft und ob nur eines, wenige oder viele Gelenke betroffen sind, muss anschließend beurteilt werden. Auch die Frage, ob die Gelenkschwellung im Anschluss an ein Trauma, spontan oder nur nach (übermäßiger) Belastung auftritt, kann den Verdacht auf das Vorliegen einer RA erhärten bzw. entkräften. Hinweis für eine entzündliche Genese ist eine Morgensteifigkeit von mehr als 60 Minuten Dauer. Auch wenn nur ein einzelnes Gelenk als betroffen geschildert wird, muss auf Krankheitszeichen anderer Gelenke oder anderer Organsysteme - z.B. der Haut - geachtet werden, da über solche Befunde die Einordnung des Krankheitsbildes erleichtert werden kann (DGRh, 2011).

Die Herausforderungen der Differenzialdiagnostik werden in Punkt 3.4.3 aufgezeigt.

3.4.2 Technische Untersuchungsmethoden

3.4.2.1 Laboruntersuchungen

Bei der RA sind verschiedene Verlaufsformen bekannt. Neben einer aggressiv-destruierenden Arthritis sind auch mildere, zum Teil nur mit geringen erosiven Veränderungen verbundene Gelenkmanifestationen möglich.

Da die Erkrankung bereits innerhalb der ersten Monate irreversible Gelenkschäden verursachen kann, sind insbesondere zur Frühdiagnostik und Prognoseabschätzung spezifische und sensitive Labormarker notwendig. Diese können im Frühstadium bei oftmals inkompletter Klinik und fehlenden radiologischen Veränderungen die Diagnose einer RA und somit die Entscheidung zur Einleitung einer Basistherapie wesentlich stützen.

Von besonderer Bedeutung sind neben dem traditionellen Nachweis des Rheumafaktors ebenfalls Autoantikörper gegen sogenannte citrullinierte Peptid/Protein-Antigene. Diese werden teils mit der Abkürzung ACPA (= Anti Citrullinated Peptide Antibody)

bezeichnet, der Begriff Anti-CCP-AK (= Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid) wird synonym verwendet.

Es handelt sich dabei um einen hochspezifischen serologischen Marker in der Frühdiagnostik der RA, welcher auch einen prognostischen Stellenwert bezüglich eines erosiven Krankheitsverlaufs aufzuweisen scheint. Luban und Li wiesen in diesem Zusammenhang allerdings darauf hin, dass ACPA auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematodes nachweisbar ist und somit nicht als „Goldmarker“ für die Identifizierung einer RA angesehen werden kann (Luban&Li, 2010).

Inzwischen ist der Nachweis von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide in die offiziellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Diagnostik der frühen RA aufgenommen worden (DGRh, 2011).

- Rheumafaktor:

Der Rheumafaktor ist der bestbekannte diagnostische Marker bei der RA und Bestandteil der revidierten Klassifikationskriterien des „American College of Rheumatology“ (ACR) für die RA seit 1988 (Arnett et al., 1988).

Patienten mit dem Nachweis eines Rheumafaktors werden in der Regel als seropositive Patienten bezeichnet.

Der Nachweis des Rheumafaktors ist standardisiert mittels Latextest, Nephelometrie und ELISA möglich. Aufgrund der höheren Empfindlichkeit und der Verfügbarkeit von international ausreichend standardisierten Tests hat sich für die Routinediagnostik der Einsatz der ELISA-Methode bewährt. Demgegenüber verliert der Latextest als Agglutinationsverfahren aufgrund seiner niedrigeren Sensitivität und eingeschränkten Standardisierungsmöglichkeit zunehmend an Bedeutung (Visser et al., 1996). Der ELISA ermöglicht inzwischen den vollautomatisierten, quantitativen Nachweis von Rheumafaktoren des IgM-, IgA- sowie IgG-Typs. Demgegenüber erfassen alle semiquantitativen Agglutinationsverfahren (sog. Waaler-Rose-Test und Latextest) nur den IgM-Rheumafaktor.

Für die Diagnostik der RA ist der Nachweis von IgM-Rheumafaktoren international standardisiert und am weitesten verbreitet. Zunehmend wird jedoch auch dem IgA-Rheumafaktor eine diagnostische Wertigkeit aufgrund seiner hohen Sensitivität insbesondere bei Frühmanifestationen der RA und der Korrelation mit einem erosiven Verlauf beigemessen (Rantapää-Dahlqvist et al., 2003).

Rheumafaktoren der IgM-Klasse sind bei Erkrankungsbeginn seltener positiv und erst nach einer Krankheitsdauer von über einem Jahr mit einer diagnostischen Sensitivität von 70–80% bei der RA nachweisbar (Dorner et al., 2004).

Bei einem asymptomatischen Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine RA kann das Vorliegen von Rheumafaktoren der IgM- und IgA-Klasse als Risikofaktor für eine spätere Manifestation einer RA angesehen werden; der gleichzeitige Nachweis beider Isotypen ist praktisch ausschließlich bei der RA vorzufinden (Rantapää-Dahlqvist et al., 2003).

Die eingeschränkte diagnostische Spezifität des IgM-Rheumafaktors ist allgemein bekannt, da dieser Autoantikörper ebenfalls bei anderen Autoimmunerkrankungen und extraartikulären RA-Formen (wie z. B. den Kollagenosen) aber auch bei chronischen Infektionserkrankungen wie der Hepatitis C in einer hohen Prävalenz vorzufinden ist. Darüber hinaus hängt die diagnostische Aussagekraft des IgM-Rheumafaktors auch vom Alter der untersuchten Patienten ab - die Prävalenz in der Normalbevölkerung jenseits des 60. Lebensjahres beträgt bis zu 10% (Turesson et al., 2007).

- ACPA = CCP-AK:

Die Citrullinierung stellt eine posttranslationale Modifikation von Proteinen durch katalytische Umwandlung der Aminosäure Arginin in die atypische Nicht-Standardamino­säure Citrullin dar. Es handelt sich um einen physiologischen Prozess, welcher die Ladung der Proteine und somit unter Umständen ihre primäre, sekundäre und tertiäre Struktur beeinflussen kann. Dies wiederum hat Auswirkungen auf die intermolekulare Interaktion mit anderen Proteinen oder Proteinkomplexen.

Eine Reihe von citrullinierten Antigenen konnte innerhalb des entzündeten Synovialgewebes, als zirkulierendes Antigen in der Synovialflüssigkeit und in synovialen Exosomen von Patienten mit RA nachgewiesen werden (György et al., 2006).

Der gegenwärtig am weitesten verbreitete Test zum Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Antigene basiert auf synthetisch hergestellten, cyclischen citrullinierten Peptiden (CCP) mittels ELISA. Da der Nachweis von ACPA der klinisch manifesten RA um Jahre vorausgehen kann, hat der Test bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. ACPA sind bei früher RA auch ein Indikator für einen schwereren, insbesondere erosiv-destruierenden Verlauf (Song et al., 2010). Eine Änderung des CCP-AK- Status ist bei etablierter Erkrankung

selten, die Titerhöhe eignet sich daher nicht als Verlaufsparemeter zur Aktivitätsbeurteilung der RA (Feist et al., 2007; DGRh, 2011).

- MBDA-Score:

Weil kein einzelner Biomarker die komplexe Pathophysiologie der RA abzubilden vermag, ist vor kurzem ein Algorithmus entwickelt worden, der zwölf solcher Marker umfasst: Serum-Amyloid A, Interleukin 6, Tumornekrosefaktor-Rezeptor Typ I, vaskulärer Endothelwachstumsfaktor A, Matrix-Metalloproteinase 1 und 3, Knorpel-Glykoprotein 39, epidermaler Wachstumsfaktor, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1, Leptin, Resistin und C-reaktives Protein (CRP).

Der Algorithmus produziert daraus einen Summenwert, den sogenannten Multiple Biomarker Disease Activity-Score = MBDA-Score, zwischen 1 und 100. Werte bis 25 bedeuten eine Remission, Werte von 26 bis 29 eine niedrig aktive RA, Werte von 30 bis 44 eine mäßig aktive RA und Werte über 44 eine hoch aktive RA.

Was der MBDA-Score in der Therapie von Patienten mit RA zu leisten vermag, hat ein niederländisches Forscherteam 2012 untersucht (Bakker et al., 2012).

Analysiert wurden dafür Daten von Probanden der CAMERA-Studie (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis); als Referenzwerkzeug diente der DAS28-CRP. Wenn ein DAS28-CRP-Wert von 2,7 - also der Schwellenwert am Übergang von RA in Remission zu niedrig aktiver RA - zugrunde gelegt wurde, ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen MBDA- und DAS28-CRP-Ergebnissen. Eine radiologische Progression in statistisch zuverlässiger Weise vorherzusagen gelang mit dem MBDA-Algorithmus allerdings ebenso wenig wie mit dem DAS28-CRP.

Daher das Fazit: Der MBDA-Algorithmus produziert zuverlässig ähnliche Resultate wie der etablierte DAS28-CRP. Bevor er jedoch im Versorgungsalltag standardmäßig eingesetzt werden kann, bedarf es weiterer validierender Untersuchungen.

3.4.2.2 Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung, insbesondere die Aufnahme beider Hände und Füße, ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik bei der RA. Alleine das Vorliegen typischer erosiver Gelenkveränderungen in einem der Prädilektionsgelenke kann bereits als Beweis für das Vorliegen einer RA gewertet werden (Aletaha et al., 2010).

Es handelt sich allerdings um kein Zeichen der *frühen* Phase, eine aggressiv erosiv verlaufende RA benötigt für die Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen über 6–24 Monate. Das Fehlen entsprechender Röntgenveränderungen schließt also das Vorliegen einer frühen RA keinesfalls aus. Bei einer Beschwerdedauer von im Mittel 8 Wochen haben lediglich 13% der Patienten, bei denen sich später die Diagnose RA bestätigt, röntgenologisch nachweisbare Erosionen (Machold et al., 2002).

Andere Methoden der Bildgebung wie Szintigraphie, Gelenksonographie und Kernspintomographie erlauben zum Teil eine frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen (Sonographie, MRT), die bessere Darstellung von Knochenstoffwechseleränderungen (MRT, Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT).

Inzwischen gelten der Nachweis einer vermehrten Vaskularisierung in der proliferierten Gelenkschleimhaut in der Doppler-Sonographie und der Nachweis eines gelenknahen Knochenödems in der MRT als früheste Zeichen noch reversibler struktureller Veränderungen der rheumatoiden Arthritis (DGRh, 2011).

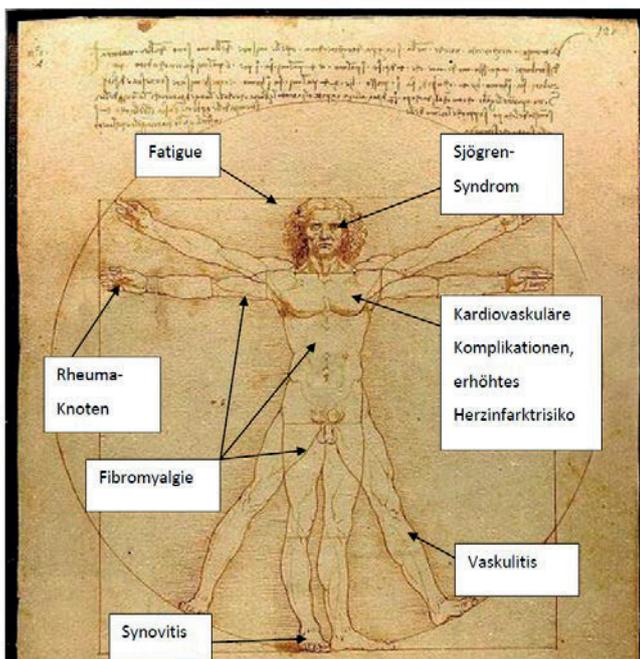
3.4.3 Einteilung der Erkrankungen im „Rheumatischen Formenkreis“ – eine Erklärung für die Herausforderungen der Differenzialdiagnostik

Die Anzahl rheumatischer Krankheiten und Syndrome, die dem „Rheumatischen Formenkreis“ zugeordnet werden, kann gegenwärtig nicht exakt benannt werden; die Zahlen schwanken zwischen rund 100 und 400 differenzierbaren Krankheitsbildern (DGRh, 2009).

Die Diagnosestellung in der Rheumatologie stellt damit eine außergewöhnliche Schwierigkeit und Herausforderung dar.

Folgende Abbildung des „vitruvianischen Menschen“ (Proportionsstudie nach Vitruv aus dem Jahr 1492) soll die RA als systemische Erkrankung veranschaulichen, welche diverse Organe befallen kann. Dabei können sich zudem verschieden ausgeprägte Schweregrade einstellen:

Abbildung 6: Die RA als systemische Erkrankung in der Proportionsstudie nach Vitruv (Wikimedia Commons, modifiziert)



Der Rheumabericht der Bundesregierung aus dem Jahre 1997 unterteilte die rheumatischen Erkrankungen in drei große Gruppen:

- die entzündlichen rheumatischen Erkrankungen
- die degenerativen Gelenkerkrankungen sowie

- die weichteilrheumatischen Erkrankungen.

Zu den *entzündlichen* rheumatischen Krankheiten rechnete der Bericht insbesondere

- die chronische Polyarthritits, näher bezeichnet als „chronisch entzündliche Allgemeinerkrankung des Bewegungsapparates“,
- die Spondylitis ankylosans (Bechterew'sche Krankheit), definiert als „meist chronisch-entzündliche Erkrankung vorwiegend der Gelenke der Wirbelsäule an der häufiger Männer erkranken“,
- das akute rheumatische Fieber und andere postinfektiöse und reaktive Gelenkentzündungen (Arthritiden) sowie
- die Kollagenosen als Gruppe in der Regel schwerer Allgemeinerkrankungen vorwiegend des Bindegewebes mit multiplem Organ- und Gelenkbefall.

Zu den weitaus häufiger auftretenden Erkrankungen mit *nicht-entzündlicher*, degenerativer Ursache zählen nach diesem Bericht:

- die Arthrosen, die durch lokale Veränderungen an Knorpel, Knochen und Bindegewebsteilen verschiedener Gelenke gekennzeichnet sind und die zeitweilig auch reaktiv entzündliche Phasen durchlaufen können, und
- die Spondylosen, die durch lokale Veränderungen an den Gelenken und den Zwischenwirbelscheiben der Wirbelsäule teilweise mit Beeinträchtigung der aus dem Rückenmark austretenden Nerven charakterisiert sind.

Die weichteilrheumatischen Erkrankungen werden als eine z.T. noch ungenau definierte Krankheitsgruppe mit unterschiedlichen Schmerzsyndromen und teilweise vorübergehenden Veränderungen an Muskeln, Sehnen, Schleimbeuteln und Unterhautbindegewebe beschrieben (Deutscher Bundestag: Drucksache 13/8434 vom 28.08.1997).

Unter pragmatischen, versorgungsbezogenen Gesichtspunkten unterschied die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie in einem Memorandum aus dem Jahre 1994 noch zwischen prognostisch eher günstig verlaufenden rheumatischen Erkrankungen und solchen mit eher ungünstiger Prognose.

Zu den schwerwiegend verlaufenden rheumatischen Krankheiten wurden insbesondere folgende Erkrankungen gezählt:

- die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen der Gelenke, der Wirbelsäule, des Bindegewebes und der Gefäße (d.h. die Arthritiden, Spondylitiden und Spondylarthritiden, Kollagenosen und Vaskulitiden)
- die invalidisierend verlaufenden generalisierten muskuloskeletalen Schmerzsyndrome, wie z.B. die Fibromyalgie.
- die (oft stoffwechselbedingten) Polyarthropathien (z.B. sekundäre polyartikuläre Arthrosen) sowie
- therapieinduzierte Osteoporosen und schwere andere Osteopathien (DGRh, 1994).

Im Jahr 2009 erschien eine überarbeitete, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie verfasste Einteilung rheumatischer Krankheiten.

Nach den zugrunde liegenden Störungen wurden nun vier große Gruppen definiert, erstmalig namentlich erwähnt und den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zugeordnet wird die Psoriasis-Arthritis:

- entzündlich-rheumatische Erkrankungen, z. B. rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), die Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Kollagenosen (autoimmune Erkrankung des Bindegewebes), systemische Vaskulitiden (Entzündung der Blut-oder Lymphgefäße)
- die alters- oder verschleißbedingten degenerativen rheumatischen Erkrankungen, z. B. Arthrose, Spondylarthrosen
- Krankheiten des Bewegungsapparats durch Stoffwechselstörungen, z. B. Osteoporose, Gicht, Diabetes
- rheumatische Schmerzkrankheiten („Weichteilrheumatismus“) wie die Fibromyalgie

Zahlreiche weitere, seltene Erkrankungen reihen sich in die Systematik der Rheumakerkrankungen ein: Lyme-Borreliose (durch Zeckenbiss übertragbare chronische Erkrankung infolge einer bakteriellen Infektion), systemische Sklerose (krankhafte systemische Verhärtung von Geweben oder Organen), die Polymyalgie (Polymyalgia rheumatica, „rheumatischer Vielmuskelschmerz“), das Sjögren-Syndrom (eine Erkrankung der Tränen- und Speicheldrüsen) oder die Myositis (DGRh, 2009).

Dass unter anderem Unsicherheiten im Rahmen der Differenzialdiagnostik die Einleitung einer zielgerichteten und damit effektiven Therapie beeinträchtigen, zeigen die Ergebnisse der Literaturrecherche in Punkt 6.4.1.2.

Demgegenüber wird dieser Aspekt in den betrachteten Leitlinien - angesichts der Bedeutung einer differenziell gestellten Diagnose für die Therapiegestaltung - kaum behandelt oder gar nicht aufgegriffen.

Nach der vierstelligen Systematik der ICD10 werden die Erkrankungen aus dem Rheumatischen Formenkreis „Seropositive (M05-) bzw. sonstige (M06-) chronische Polyarthritiden“ wie folgt codiert:

Tabelle 4: Codierung rheumatischer Erkrankungen nach ICD10
(gemäß ICD-10-GM Version des Jahres 2015)

M050	Felty-Syndrom
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritiden
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritiden
M053	Seropositive chronische Polyarthritiden mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritiden
M059	Seropositive chronische Polyarthritiden, nicht näher bezeichnet
M060	Seronegative chronische Polyarthritiden
M061	Adulte Form der Still-Krankheit
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritiden
M063	Rheumaknoten
M064	Entzündliche Polyarthropathie
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritiden
M069	Chronische Polyarthritiden, nicht näher bezeichnet

3.4.4 Beurteilung der Krankheitsaktivität

Es gibt verschiedene unterschiedlich aufwendige Indizes zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Während in der Vergangenheit die auf einer ordinalen Skala (zusammengesetzt aus mehreren Klassen) basierenden ACR-Kriterien verwendet wurden, wird heute in Forschung und Praxis am häufigsten der Disease Activity Score (DAS) angewendet. Die Messung erfolgt hier auf einer kontinuierlichen Skala, welche eine sehr feine Abstufung der Krankheitsaktivität und eine Angabe zu einem beliebigen Messpunkt im Krankheitsverlauf erlaubt.

Die ACR-Kriterien beziehen sich dagegen auf den Ausgangsbefund, wodurch sich nur relative Verbesserungen gegenüber der ersten Messung darstellen lassen.

Der DAS ermöglicht ein Krankheitsmonitoring im Verlauf sowie die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie (DGRh, 2007a; DGRh, 2007b). In der S3-Leitlinie der DGRh ist sein Einsatz in der rheumatologischen Praxisroutine vorgesehen (DGRh, 2011).

Im DAS28 ist die Untersuchung von 28 Gelenken vorgesehen, das aufwendige Vorläufermodell DAS erforderte noch die Betrachtung von 44 Gelenken.

Die Skala für die Ergebnisse des DAS28 reicht von 0-10. Dabei ist Null der Wert für eine vollkommen fehlende Krankheitsaktivität, 10 dagegen der Wert für die höchste denkbare Krankheitsaktivität. Der Wert für eine fehlende oder niedrige Krankheitsaktivität liegt zwischen 0 und 3,2. Dabei wird noch ein Bereich mit einer sehr niedrigen Krankheitsaktivität (Werte zwischen 0 und 2,6) von dem bis 3,2 reichenden Bereich unterschieden; eine Krankheitsaktivität in diesem Bereich kommt einer klinischen Remission gleich, d.h. der Patient nimmt die Krankheit praktisch nicht mehr wahr. Der Wert für eine mittlere Krankheitsaktivität, wird durch Werte zwischen 3,2 und 5,1 gekennzeichnet. DAS-Werte $\geq 5,1$ sind Ausdruck einer hohen Krankheitsaktivität (Langer, 2012).

Die funktionelle Beeinträchtigung wird heute im Wesentlichen vom Patienten mittels Fragebögen abgefragt:

- *HAQ* – Der „*Health-Assessment-Questionnaire*“ umfasst Fragen zu physischer und psychischer Behinderung, Schmerzen, Schweregrad der Erkrankung, Berufstätigkeit, Einkommen, Kosten der Behandlung sowie Medikamentennebenwirkungen.

In der Praxis wird häufig allerdings nur der Abschnitt über körperliche Behinderung und Schmerzen (24 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens und Schmerzskala) abgefragt.

Der Patient füllt diesen Fragebogen selbst aus und bewertet dabei seine Fähigkeiten, die folgenden Tätigkeiten in acht alltäglichen Funktionsbereichen durchzuführen: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten. Es wird dabei jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 unterschieden, ob die Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten verrichtet werden können (Skalenwert 0 = keine Behinderung), mit Mühe verrichtet werden können, mit fremder Hilfe verrichtet werden können oder gar nicht verrichtet werden können (Skalenwert 3 = hohe Behinderung).

Der HAQ-Behinderungsindex (Disability Index, kurz HAQ-DI) ist der Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden. Hohe HAQ-Werte entsprechen einem hohen Grad von Behinderung. Als kleinste unterscheidbare Einheit (minimale klinisch differenzierbare Einheit) wird allgemein eine Veränderung des HAQ-Wertes um 0,22 Einheiten angesehen. Eine klinisch signifikante Verbesserung definiert die Abnahme des HAQ um mindestens 0,5 Einheiten. Der HAQ wurde in den 70er Jahren von Jim Fries in Stanford entwickelt und erstmals 1980 publiziert (Fries et al., 1980). Seitdem wurde der Fragebogen kontinuierlich weiterentwickelt und liegt in einer modifizierten US-Version (M-HAQ, Pincus et al., 1983) sowie in verschiedenen weiteren nationalen Modifizierungen vor. Die britische Modifikation des HAQ stammt z.B. von Kirwan und Kollegen aus dem Jahr 1986 (Kirwan et al., 1986).

Der HAQ ist das weltweit am meisten eingesetzte und am besten durch Forschung abgesicherte Instrument zur Messung der Funktionskapazität bei einer rheumatoiden Arthritis und wird international praktisch in allen relevanten klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis verwendet.

Weitere Instrumente zur Erfassung insbesondere der funktionellen Beeinträchtigung sind:

- *M-HAQ* – Der „*Modified-Health-Assessment-Questionnaire*“ ist eine von 24 auf 8 Fragen zur körperlichen Behinderung reduzierte Fassung. Diese Kurzfassung ist aber nicht ausreichend änderungssensitiv.

- *FFbH-P* – Der *Funktionsfragebogen Hannover für Polyarthritiker* umfasst die folgenden 12 Fragen zu Tätigkeiten des täglichen Lebens:

- Können Sie Brot streichen?
- Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?
- Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?
- Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?
- Können Sie einen 10 kg schweren Gegenstand (Wassereimer) hochheben und 10 Meter weit tragen?
- Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?
- Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z. B. Geldstück) vom Fußboden aufheben?
- Können Sie einen Wintermantel an- und ausziehen?
- Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen, etwa um einen Bus zu erreichen?
- Können Sie öffentliche Verkehrsmittel benutzen?
- Können Sie ein Telefon mit Wählscheibe oder Tasten benutzen?

Die Fragen werden mit „ja“ (2 Punkte), „ja, aber mit Mühe“ (1 Punkt), „nein“ oder nur „mit fremder Hilfe“ (0 Punkte) beantwortet. Angegeben wird die Summe der erzielten Punkte.

Die Ergebnisse von HAQ und FFbH-P können ineinander umgerechnet werden (DGRh, 2007).

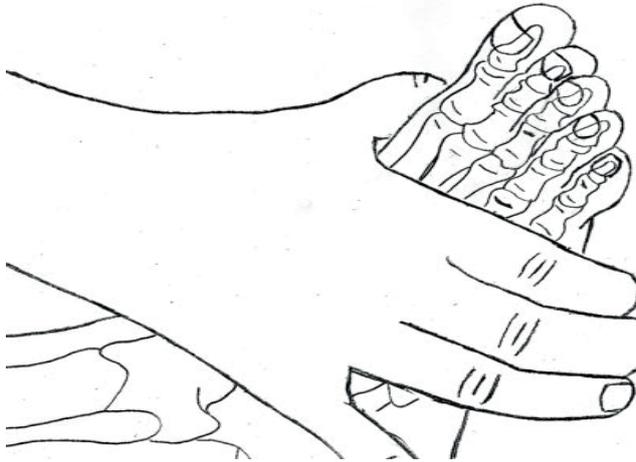
- *VAS* – Die *Visuelle Analogskala* ist eine simpel konstruierte Messskala, welche sich zur Erfassung verschiedener Parameter eignet. Man unterscheidet die visuelle Analogskala von der numerischen Analogskala. Bei der visuellen Analogskala ist die Strecke nur durch die Endpunkte markiert; in der Regel beträgt der Abstand zwischen den beiden Punkten 100mm.

Der Patient gibt auf dieser Strecke durch einen Strich sein aktuelles Befinden (z.B. die Schmerzintensität) an. Bei der Auswertung wird vom Arzt die Strecke ausgemessen und in mm angegeben:

Kein Schmerz _____ / _____ maximal vorstellbarer Schmerz

- **Squeeze-Test:** Niederländische Autoren schlagen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität im Frühstadium einen leicht durchführbaren manuellen Test vor. Dieser sog. „Squeeze-Test“ soll den DAS ergänzen und berücksichtigt die bei Patienten in frühen Stadien häufig vorkommenden Beschwerden in den Vorfußgelenken.

Abbildung 7: Squeeze-Test am rechten Vorfuß (de Jong et al., 2012)



Die Forscher aus Rotterdam untersuchten den diagnostischen Zusatznutzen der Untersuchungsmethode im Rahmen eines kombinierten Tests („DAS28-Squeeze“), deren Ergebnis durch folgende Formel ausgedrückt wird:

$$DAS28-Squeeze = 0,64 \times DAS28 + 0,23 \times Squeeze-Test-Ergebnis.$$

Letzteres wird dabei wie folgt codiert: 0 = Test negativ an beiden Füßen; 1 = Test positiv auf einer Seite; 2 = Test positiv auf beiden Seiten. Werte von unter 1,6 im DAS28-Squeeze definierten de Jong und Kollegen als "Remission", Werte ab 2,4 als "mäßige bis erhöhte" Krankheitsaktivität. Zur Beurteilung der Aussagekraft setzten die Autoren sowohl DAS28 als auch das Ergebnis vom DAS28-Squeeze in Relation zum aufwendigeren Vorläufermodell DAS44. Resultat: Bei der Klassifikation war die Übereinstimmung des DAS28-Squeeze mit dem Referenztest signifikant höher: In 82 Prozent der 754 Untersuchungen lieferten beide Tests gleiche Resultate, während dies für DAS und DAS28 nur in 76 Prozent der Fall war. Bei der Klassifikation von Patienten mit RA im Frühstadium zeigte sich somit eine Überlegenheit des Quetsch-Tests gegenüber dem herkömmlichen DAS28. Obwohl die Studienergebnisse einige Limitationen aufweisen - verhältnismäßig kleine Probandenanzahlen von 149 (Untergruppe 1) bzw. 153 Patienten (Untergruppe 2), bei denen zugleich eine große Anzahl Untersuchun-

gen durchgeführt wurden sowie eine eventuelle Beeinflussung des Squeeze-Tests durch die zeitnah durchgeführte DAS28-Untersuchung der Gelenke – könnte aus Sicht der Forscher der einfach durchzuführende Test im Rahmen der Klassifikation von Patienten in der Frühphase der Erkrankung eine sinnvolle Untersuchungsmethode darstellen (de Jong et al., 2012).

Dass jedoch nicht allein die Messungen der funktionellen Beeinträchtigungen und der Schmerzintensität ausreichend sind, um eine adäquate Einbeziehung der Betroffenen in die Therapiegestaltung zu erreichen, zeigt die Auswertung der Suchergebnisse der Literaturrecherche im Kontext rheumatologische Versorgungsforschung (siehe Punkt 6.4).

Kalyoncu und Kollegen ermittelten im Rahmen eines systematischen Literatur-Reviews, in dessen Auswertung 109 Studien einbezogen wurden, 63 PRO- („patient reported outcomes“)-Parameter. Diese wurden wiederum in 14 einzelne Domänen gegliedert: Funktion, Patientengesamteinschätzung, Schmerz, Entzündung, Lebensqualität (2 Domänen), Fatigue-Symptomatik, patientenberichteter Gelenkschmerz, psychischer Status, Bewältigungsstrategien, Arbeits(un)fähigkeit, Wohlbefinden, Schlafverhalten und Freizeit (Kalyoncu et al., 2011).

Angesichts dieser komplexen Aufstellung ist unmittelbar ersichtlich, dass die oben aufgeführten Messinstrumente einen Großteil der PRO-Parameter nicht abbilden. Folglich verwundert es keineswegs, dass die Mehrheit der im Rahmen der Literaturrecherche gefundenen Untersuchungen der Frage nachgeht, wie geeignete Methoden zur Erfassung der Lebensqualität und zur Evaluierung der individuellen Bedürfnisse von betroffenen Patienten gefunden werden können.

Als geeignete Methoden sind in diesem Zusammenhang diejenigen zu verstehen, welche

1. im Praxisalltag realisierbar sind,
2. auf ihre Validität geprüft wurden und
3. möglichst viele PROs abbilden. Bislang standen häufig nur die Domänen Schmerz und körperliche Funktion im Fokus.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen (siehe Punkt 6.4.1.1) zeigen, dass mit der AIMS(2)-Skala ein valides Messinstrument zur Verfügung steht, welches durch seine multidimensionale Konzeption neben körperlichen auch emotionale und soziale Aspekte der Erkrankung berücksichtigt. Fraglich ist die Realisierbarkeit in der Praxis, da die Umsetzung durch den Umfang und Komplexität des Fragebogens limitiert wird. Die Eignung der gekürzten Version AIMS2-SF für die klinische Praxis untersuchten Guillemin und Kollegen und fanden gegenüber der Vollversion vergleichbare psychometrische Eigenschaften (Guillemin et al., 1997).

3.5 Zwischenfazit

Die Prävalenz der RA ist derzeit mit 0,8 % der Bevölkerung zu beziffern. Frauen sind, wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, häufiger betroffen als Männer.

Was genau die Krankheit verursacht ist unklar; als gesichert gilt, dass komplexe genetische, immunologische und hormonelle Prozesse mit Umweltfaktoren zusammenwirken.

Für die Betroffenen bedeuten Schmerzen und Einschränkungen der körperlichen Funktion erhebliche Probleme im alltäglichen Leben mit der Erkrankung. Neben dem individuellen Leid der Betroffenen hat die Krankheit auch eine unübersehbare volkswirtschaftliche Bedeutung: In den ersten beiden Jahren nach dem Beginn der Erkrankung sind im Jahr 2011 5% und in den ersten 2-5 Jahren 10% der Betroffenen berentet worden (Mau et al., 2014).

Eine frühzeitige und zielgerichtete Therapie ist daher unverzichtbar und auch sinnvoll: Verschiedene klinische Studien verdeutlichen, dass ein früher Therapiebeginn den Verlauf der RA positiv beeinflussen und die Chancen auf eine Remission verbessern kann. Für die Behandlung stehen derzeit hochwirksame Arzneistoffe zur Verfügung, die direkt in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen. Im folgenden Kapitel wird daher detailliert auf die Pharmakotherapie der RA eingegangen. Neben den aktuell zugelassenen Arzneimitteln werden auch die Empfehlungen zu Therapiestrategien aufgezeigt. Was bei deren Umsetzung in besondere Maße zu berücksichtigen ist (Stichwort Komorbiditäten) und welche Strukturen nötig sind, um den Betroffenen überhaupt den Zugang zur spezialisierten Versorgung zu ermöglichen soll ebenso diskutiert werden wie der bedeutende Aspekt der Therapiesicherheit.

4. Pharmakotherapie der RA

4.1 Grundlegende Zielsetzung

Das primäre Ziel der Behandlung ist die Reduktion der Krankheitsaktivität auf ein Niveau, bei dem die Patienten weitgehend frei von Krankheitssymptomen sind und die Gelenkzerstörung maßgeblich verzögert oder verhindert wird (Remission) (DGRh, 2011). Da die radiologisch fassbare Gelenkdestruktion zu Beginn der Erkrankung nicht nur am stärksten fortschreitet, sondern zu diesem Zeitpunkt auch am besten durch eine krankheitsmodifizierende Therapie zu verringern ist, kommt der frühen Erkennung und Behandlung eine maßgebliche Bedeutung zu.

Die Beurteilung der Remission wird auf Basis der Erhebung der Krankheitsaktivität vorgenommen. Da die Krankheitsaktivität mit verschiedenen Instrumenten abgebildet werden kann, existieren mehrere Definitionen für die Remission. Erste Kriterien zur Darstellung waren die 1981 entwickelten ACR-Remissionskriterien (Pinals-Kriterien).

Diese unterscheiden anhand von fünf Parametern optimal zwischen Patienten, die von ihrem Rheumatologen als in Remission befindlich oder nicht in Remission befindlich bezeichnet werden.

Betroffene Patienten erhoffen sich von der Therapie eine Verminderung der Entzündungssymptomatik, den Erhalt oder eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Sanderson et al., 2010).

Volkswirtschaftlich bedeutend ist auch der Erhalt der Erwerbsfähigkeit. Neben klinischen Parametern gehören sozialmedizinische Folgen zu den wichtigsten Auswirkungen rheumatischer Erkrankungen. In einer 1997 publizierten multizentrischen Studie von erwerbstätigen Patienten im ersten Jahr einer diagnostizierter RA waren 76% wegen der Erkrankung mindestens einmal arbeitsunfähig. Im Vergleich mit allen Krankenkassenversicherten hatten RA-Patienten eine fast 5fach längere Arbeitsunfähigkeit wegen der RA und zusätzlich ähnliche Arbeitsunfähigkeitszeiten wegen anderer Erkrankungen (Mau et al., 1997; Mau et al., 2008).

Den umfassendsten Überblick über die Entwicklung der Erwerbsminderungsrenten in Deutschland bieten die jährlichen Statistiken der Deutschen Rentenversicherung.

Die fünf häufigsten Diagnosen inzidenter Erwerbsminderungsrenten wegen entzündlich-rheumatischer Krankheiten waren im Jahr 2011 (*in Klammern sind die prozentualen Änderungen gegenüber 2001 angegeben*):

Bei Männern:

Ankylosierende Spondylitis: n = 270 (-53%)

Sonstige chronische Polyarthritiden: n = 219 (+13%)

Seropositive RA: n = 215 (-30%)

Sonstige entzündliche Spondylopathien: n = 80 (-46%)

Gicht: n = 66 (-30%)

Bei Frauen:

Sonstige chronische Polyarthritiden: n = 571 (+16%)

Seropositive RA: n = 389 (-36%)

SLE: n = 107 (-26%)

Ankylosierende Spondylitis: n = 100 (-44%)

Systemische Sklerose: n = 97 (+24%).

Während bei den meisten Verrentungsdiagnosen in dem 10-Jahreszeitraum Verminderungen der Neuberentungen zu verzeichnen sind, fällt der gegensätzliche Trend zwischen seropositiver RA (M05) und sonstigen chronischen Polyarthritiden (M06) auf. Dieser Unterschied ist auch bezogen auf die Arbeitsunfähigkeit festzustellen.

In dem Zusammenhang ist die womöglich nicht unbedingt fachlich gesicherte rheumatologische Diagnose „sonstige chronische Polyarthritiden (M06)“ zu bedenken:

Ein weniger konsequenter Einsatz leitliniengerechter Therapien bei diesen vielfach nicht durchgehend von Rheumatologen betreuten Patienten gegenüber potenziell „eindeutigeren“ Fällen in fachärztlicher Betreuung mit diagnostizierter seropositiver RA sollte daher diskutiert werden (Mau et al., 2014).

4.2 Koordination der Versorgungsstrukturen: Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Rheumatologe

Welche Kooperationsformen wären wünschenswert?

Die optimale Strategie bestünde darin, dass der Hausarzt einen Patienten mit Verdacht auf RA in eine Frühsprechstunde überweist, in der dieser innerhalb von 14 Tagen einen Termin bekommt. Patienten sollten vor allem dann einem internistischen Rheumatologen unter Verdacht auf eine frühe Arthritis vorgestellt werden, wenn die Gelenkschwellung mehrere Gelenke betrifft, länger als 6 Wochen besteht und eine andere Ursache (z.B. Trauma, Gicht) nicht erkennbar ist. Eine schnellere Überweisung (innerhalb von ca. 2 Wochen) sollte bei Einschränkung der körperlichen Alltagsbewältigung oder Teilhabe sowie deutlicher humoraler Entzündungszeichen erfolgen. Der Verlust der Geh- oder Selbstversorgungsfähigkeit sowie ausgeprägte Allgemeinsymptome (Anämie, Fieber, vaskulitische Hautveränderungen) und starke Schmerzen stellen hingegen eine Indikation zur stationären Aufnahme in einer rheumatologischen Fachabteilung dar.

Wie sieht die Realität aus?

Diese entspricht vielfach nicht dem medizinisch notwendigen Bedarf. Nach den Daten der rheumatologischen Kerndokumentation des Jahres 2008, die vom Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) in Berlin erhoben werden, haben von allen dokumentierten Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis nur 51% innerhalb der ersten 3 und 60% innerhalb der ersten 6 Monate nach Symptombeginn einen Rheumatologen aufgesucht. 73% wurden innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung fachärztlich begutachtet. Es gab einen deutlichen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Wartezeit auf einen Termin in der Einrichtung und der Frühzeitigkeit des Beginns einer gezielten Behandlung (Zink et al., 2010a). Westhoff und Kollegen konnten weiterhin zeigen, dass Krankheitsschwere und Spezialisierung der zuweisenden Ärzte hingegen keinen Einfluss hatten, Alter und Geschlecht der Patienten wirkten sich nur geringfügig auf einen ersten Praxiskontakt aus (Westhoff et al., 2010).

Was müsste also getan werden?

Angesichts von Wartezeiten von 3 oder mehr Monaten auf einen Ersttermin und angesichts des nach wie vor bestehenden Mangels/Fehlens von Rheumatologen in vielen ländlichen Regionen muss diskutiert werden, ob nicht bei fehlender Zuweisungsmöglichkeit in eine Frühsprechstunde auch ein Primärversorger aufgrund von Befunden

wie positivem Rheumafaktor und/oder CCP-Antikörpern in Verbindung mit Gelenkschwellungen eine hinreichend sichere Verdachtsdiagnose stellen kann, die nach Ausschluss von Kontraindikationen die Einleitung einer Standardtherapie rechtfertigt. Der Vorteil dieser Vorgehensweise läge darin, dass Patienten, die einer Frühbehandlung bedürfen, eine größere Chance erhalten würden, bereits vor Erleiden der ersten Gelenkdestruktionen angemessen behandelt zu werden.

Dieses Vorgehen birgt aber auch mehrere Risiken:

1. Es könnte zu einer Überbehandlung von Patienten kommen, bei denen kein entzündliches Geschehen vorliegt – und damit zu vermeidbaren Risiken.
2. Es könnte die bereits zum gegenwärtigen Zeitpunkt bestehende Situation verstärken, dass seronegative Patienten später erkannt und behandelt werden als seropositive.
3. Das klinische Bild beim Erstkontakt mit dem Rheumatologen könnte durch die Vorbehandlung maskiert sein.

Bevorzugt sind Strukturen und Abläufe zu schaffen, durch die die Primärversorger mehr Aufgaben in der Langzeitbetreuung von RA-Patienten übernehmen können, um Ressourcen für (Differenzial-)Diagnostik und Therapieeinleitung durch den Rheumatologen freizustellen. Dies belegen eindeutig die Ergebnisse der Literaturrecherche im Kontext Versorgungsforschung (siehe Punkt 6.4.1).

In diesem Zusammenhang bieten auch neue Versorgungsformen und -verträge die Möglichkeit, solche strukturierten Abläufe interdisziplinär zu vereinbaren und die damit verbundenen Erstattungsfragen zu klären.

Wie dies konkret funktionieren kann, zeigt folgendes Beispiel der „Versorgungslandschaft Rheuma“.

4.2.1 „Versorgungslandschaft Rheuma“ – ein wegweisendes Projekt?

Mit dem Ziel, die Arbeit an einem gemeinsamen Versorgungsvertrag zu beginnen, trat der Hausärzteverband Ende 2011 an den Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) heran. Hintergrund: Auf der Basis der in §73 b SGB V definierten Hausarztzentrierten Versorgung (HzV) entwickelt der Hausärzteverband für bestimmte chronische Erkrankungen zusätzliche qualitätsorientierte und kooperative Strukturverträge - so genannte Versorgungslandschaften nach §140a ff. Eine dieser chronischen Erkrankungen sollte auch Rheuma sein, wodurch für den BDRh der Ausgangspunkt geschaffen war, gemeinsam mit dem Hausärzteverband die GmbH „Versorgungslandschaft Rheuma“ zu gründen. Im Zuge dessen wurden im Jahr 2012 die Inhalte eines Vertragsentwurfs für eine kooperative Versorgung zwischen Hausärzten, internistischen Rheumatologen in Praxis und Klinik sowie pädiatrischen Rheumatologen erarbeitet. An der Erstellung des Vertragsentwurfes waren Hausärzte, Vorstandsmitglieder des Hausärzteverbands, der BDRh-Vorstand (Niedergelassene und Kliniker) einschließlich pädiatrischer Rheumatologen sowie der Generalsekretär der DGRh und die Geschäftsführung der Versorgungslandschaft Rheuma GmbH beteiligt.

Wesentliche Eckpunkte des Vertrages sind wie folgt definiert:

➤ *Grundlegende Ziele der „Versorgungslandschaft Rheuma“*

- Frühzeitige Zuweisung zum Spezialisten, um die differentialdiagnostische Abklärung zu gewährleisten
- Etablierung einer koordinierten und arbeitsteiligen Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Rheumatologe als „patientenbezogener Versorgungsverbund“
- Qualitätsgesicherte und sachgerechte Behandlung nach geltenden Leitlinien
- Arzneimittelmanagement sowie Koordinierung der Verordnung von Heil- und Hilfsmitteln
- Wartezeitenmanagement / Früharthritissprechstunde
- Verringerung der Krankheitsaktivität
- Therapie nach Zielgrößen: Treat-to-target (T2T)
- Erhöhung der Funktionskapazität der Patienten
- Steigerung der Lebensqualität, der Lebensdauer und Teilhabe der Patienten am Erwerbsleben
- Vermeidung von Doppeluntersuchungen

- Verbesserung der Transition, d.h. strukturierte Zusammenarbeit von pädiatrischem Rheumatologen, internistischem Rheumatologen und Hausarzt.
- *Die Behandlungspfade Hausarzt / Rheumatologe bedeuten für den Hausarzt:*
 - Stellen der Verdachtsdiagnose „entzündliches Rheuma“
 - Langzeitversorgung des Patienten in Kooperation mit dem Rheumatologen
 - Umgehende Beratung bzw. Rücküberweisung im Falle von Komplikationen
 - Beschränkung der Initialdiagnostik im Labor auf Entzündungsmarker (CRP und BSR) und Leberwerte (v.a. ALT), nur ggf. ACPA- und RF-Bestimmung
 - In der Regel keine Veranlassung von fachbezogener Bildgebung
 - Beschränkung der medikamentösen Therapie in der Regel auf Analgetika vom NSAR-Typ
 - Nebenwirkungskontrolle bei Basistherapien
- *Die Aufgaben des Rheumatologen umfassen:*
 - Diagnosestellung und Einleitung der Basistherapie
 - Festlegung der Kontrolluntersuchungen
 - Durchführung des Krankheitsmonitoring, möglichst unterstützt durch strukturiertes IT-Assessment
 - Leitung der gemeinsamen Abstimmung mit dem Hausarzt im Hinblick auf die kooperative Langzeitversorgung
 - Veranlassung der fachbezogenen-technischen Untersuchungen wie z. B. Bildgebung und spezielle rheumatologische Labordiagnostik
 - Therapie nach Zielgrößen (T2T), definiert z.B. als DAS < 2,6 bei früher RA
 - „Tight-control“ bei schweren Krankheitsverläufen
 - Einbindung der Rheumatologischen Fachassistenz
- *Teilnahmevoraussetzungen für Hausarzt und Rheumatologe*

Hausarzt: Zulassung als HzV-Arzt, Teilnahme an strukturierten Fortbildungen und kontinuierlichen Qualitätszirkeln mit den regelmäßigen Themen der Rheumatologie.

Rheumatologe: Jährliche rheumatologische Fortbildungen mit 30 CME-Punkten, davon 25 in Diagnose und nichtoperativer Therapie sowie Behandlung von mindestens 250 Patienten mit chronisch-entzündlichen Rheumaformen pro Quartal. Angesichts eines mit der Etablierung des „patientenbezogenen Versorgungsverbundes“ assoziierten nicht unerheblichen Verwaltungsaufwandes, soll diese Vorgabe gewährleisten, dass nur Rheumatologen am Vertrag teilnehmen, die

tatsächlich im Schwerpunkt tätig sind und über entsprechende Erfahrung verfügen.

- *Vergütung:* Der Vertrag enthält im Vergleich zur Regelversorgung deutlich höhere diagnostische und therapeutische Anforderungen. Hinzu kommen erhöhte Anforderungen an die Dokumentation, die Zusammenarbeit, die kooperative Versorgung sowie die Patienten-orientierte Versorgung durch Einbindung der Rheumatologischen Fachassistenz. Die vorgesehene „add-on-Vergütung“ bezieht sich auf den für eine bessere Versorgung erforderlichen und zielführenden Mehraufwand; dieser ist in der Regelversorgung sowie dem EBM als geltender Vergütungsstruktur im GKV-System nicht abgebildet
- *Einschreibung der Patienten:* Eine Teilnahme des Patienten an der Hausarztzentrierten Versorgung nach §73 b ist Voraussetzung, die Einschreibung kann durch den Rheumatologen und den Hausarzt erfolgen. Der Patient verpflichtet sich mit der Einschreibung, die Versorgung seiner chronisch-entzündlich rheumatischen Erkrankung durch die dem Vertrag „Versorgungslandschaft Rheuma“ beigetretenen Ärzte und Kliniken bzw. Rheuma-Abteilungen vornehmen zu lassen.
- *(Zwischen)Fazit:* Mit dem Vertrag „Versorgungslandschaft Rheuma“ wurde von den beteiligten Ärzteverbänden eine zukunftsweisende Versorgungsstruktur entworfen. Diese kann durchaus geeignet sein, für Patienten mit chronisch-entzündlichen Rheumaformen zeitnah eine geringere Morbidität und Mortalität zu erreichen. Mittelfristig sind durch eine umfassende und qualitätsorientierte kooperative Versorgung erhebliche Kosteneinsparpotenziale nicht nur aus sozioökonomischer Sicht (z.B. durch Verhinderung von Frühberentung), sondern auch für die Krankenkassen zu realisieren: Durch eine verringerte Morbidität der Patienten könnten weniger (und in Folge gezielter Zuweisungen in Vertragskrankenhäuser zugleich effektivere) Krankenhausaufenthalte, weniger Kosten durch nicht berücksichtigte Komorbiditäten sowie möglicherweise auch geringere Arzneimittelkosten resultieren.
- *Praxisbeispiel:* Ein wegweisender Vertrag wurde zwischen der Techniker Krankenkasse (TK), der Versorgungslandschaft Rheuma GmbH, dem Hausärzteverband und dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) geschlossen. Es ist der erste flächendeckend konzipierte Vertrag nach § 140 a-ff SGB V von Berufsverbänden mit einer Krankenkasse. Der Vertrag deckt für die teilnehmenden Patienten mit chronisch-entzündlichen Rheumaformen nahezu die gesamte rheumatologische Versorgung ab. Versorgungsdefiziten - wie langen Wartezeiten auf einen Termin

beim Rheumatologen - wird durch eine gesonderte Vergütung des erhöhten Aufwands bei Erstvorstellungen begegnet, verpflichtend sind diese Termine innerhalb von 14 Tagen zu vergeben. Informationsdefizite bei der Patientenzuweisung werden durch einen Arztbrief vom Hausarzt zum Rheumatologen vermieden. Ebenso erhält der Hausarzt innerhalb von 14 Tagen einen strukturierten Arztbrief über Diagnose und Behandlung vom Rheumatologen. Der Vertrag wird als erstes in den bevölkerungsreichsten Kassenärztlichen Vereinigungen - Bayern und Nordrhein - umgesetzt.

- *Ausblick:* Die weitere bundesweite Umsetzung ist an den Erfolg des Vertrags gebunden, wobei dieser an den Teilnahmezahlen der Hausärzte, Rheumatologen und Patienten sowie insbesondere an der Umsetzung der Versorgungs-verbessernden Inhalte des Vertrags gemessen werden wird. Details zum Vertrag Integrierte Versorgung Rheuma nach §§ 140 a ff SGB V „Versorgungslandschaft Rheuma“ können eingesehen werden unter: www.bdrh.de/informationen-fuer-rheumatologen/tk-vertrag-2014.html und www.proversorgung.de/cms/1293.0.html

Denkbar wären auch Patenschaften niedergelassener Allgemeinmediziner mit Rheumatologen. Elektronische Patientenakten und die Übertragung von Befunden aus bildgebenden Verfahren über E-Health-basierte telemedizinische Austauschmöglichkeiten könnten die Allgemeinärzte sicherer in der Diagnosestellung machen und eine rasche diagnostische Abklärung der Beschwerden ermöglichen.

Die technischen Möglichkeiten sollten daher zunehmend genutzt werden, um Wartezeiten oder Erreichbarkeitsprobleme von rheumatologisch tätigen Fachärzten zu verringern.

4.3 Kriterien zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie

Unterschieden werden in diesem Kontext Prozess- und Outcome-Parameter, wobei das Outcome als Ergebnis einer Behandlung der Erkrankung definiert werden kann. Prozessparameter beschreiben den Weg zum Outcome, ein Beispiel dafür sind die Ansprech-/„Response“-Kriterien der EULAR: Mit dem DAS lässt sich zum einen die prozentuale Änderung der Krankheitsaktivität um einen bestimmten Scorewert und zusätzlich der durch die Therapie erzielte Rückgang auf eine bestimmte aktuelle Krankheitsaktivität messen (siehe Punkt 3.4.4).

Im Rahmen der Therapieevaluation können DAS-Wert-Veränderungen wie folgt interpretiert werden, wobei die erreichte *aktuelle* Aktivität für den Patienten und seine Krankheitsprognose gegenüber der prozentualen Besserung als wesentlich relevanter einzustufen ist (DGRh, 2007b):

- Abfall des DAS $>1,2$: gutes Ansprechen
- Abfall des DAS $0,6 - \leq 1,2$: moderates Ansprechen
- Abfall des DAS $\leq 0,6$: kein Ansprechen

4.4 Berücksichtigung von Komorbiditäten bei der Behandlung

Da es sich bei der RA nicht nur um eine Gelenkerkrankung, sondern um eine entzündliche Systemerkrankung handelt, werden derzeit zunehmend die Ursachen der erhöhten Komorbidität sowie deren Einfluss auf die Therapie von RA-Patienten untersucht. Im Vordergrund der Komorbiditäten stehen wegen ihres hohen Mortalitätsrisikos insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei RA-Patienten wurde - im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung - eine bis zu 5-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gefunden (Westhoff et al., 2006; Maradit-Kremers et al., 2005).

Schwedische Wissenschaftler wiesen für eine Kohorte von 7.469 Rheuma-Patienten ein 1,6-fach erhöhtes Herzinfarktisiko gegenüber der Vergleichskohorte ($n = 37.024$) nach. Auffällig war, dass sich das erhöhte Risiko bereits in den ersten vier Jahren nach Diagnosestellung zeigte und es sich somit nicht um eine Spätfolge der RA handelte. Weil insbesondere das Ausmaß der Entzündung über die Rate kardiovaskulärer Ereignisse bestimmt, wurde durch die Studienergebnisse erneut die Bedeutung der effektiven und frühzeitigen Kontrolle der Entzündung durch Basistherapeutika offensichtlich (Holmqvist et al., 2010).

Im Rahmen der Untersuchung kardiovaskulärer Erkrankungen bei RA-Patienten konnte eine bevölkerungsbasierte Studie aus Dänemark darüber hinaus zeigen, dass auch Herzrhythmusstörungen bei RA-Patienten gehäuft auftreten: Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung stellten Lindhardsen und Kollegen eine um 40 Prozent höhere Inzidenz fest (Lindhardsen et al., 2012).

Bedeutsam ist ebenfalls der pathophysiologische Zusammenhang zwischen entzündlichem Rheuma und dem Auftreten einer Parodontitis. So sind bei beiden Krankheitsbildern ähnlich hohe Konzentrationen der Zytokine IL-1, IL-6 und TNF-alpha in den betroffenen Körperstrukturen messbar. Außerdem wurden die für die Pathogenese der RA charakteristischen citrullinierten Proteine in vivo in parodontitischem Gewebe nachgewiesen. Dass die zahnheilkundliche Therapie vor diesem Hintergrund zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität beitragen kann, wurde in einer interdisziplinär vorgenommenen Studie an 40 RA-Patienten mit Parodontitis gezeigt: Bei der Gruppe mit Dentaltherapie sank der DAS um 1,6 Punkte gegenüber lediglich 0,3 Punkten bei den Patienten ohne Parodontitis-Behandlung (Detert et al., 2010).

In der kürzlich veröffentlichten internationalen Querschnittsstudie COMORA (COMorbidities in Rheumatoid Arthritis) wurden weltweit Daten zur Prävalenz von Begleiterkrankungen bei RA-Patienten verglichen. Die Autoren schlussfolgerten aus ihrer Untersuchung, dass Komorbiditäten sowie die zugrunde liegenden Risikofaktoren bei RA-Patienten weit verbreitet sind. In diesem Zusammenhang fanden sie bei der Auswertung der Studienergebnisse Hinweise auf anormale Laborwerte bei den betrachteten Patienten: So trat ein erhöhter Blutdruck bei 11,2 %, eine Hyperglykämie bei 3,3 % und eine Hyperlipidämie bei 8,3 Prozent der Patienten auf. An der Studie nahmen 4.586 Patienten aus 17 Ländern teil (Dougados et al., 2014).

Nach den Angaben der Kerndokumentation der Deutschen Kooperativen Rheumazentren aus dem Jahre 2012 fanden sich bezüglich der auftretenden Komorbiditäten folgende Häufigkeiten: Arterielle Hypertonie 36%, degenerative Gelenkerkrankungen 23%, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen 18%, Osteoporose 18%, Schilddrüsenerkrankungen 13%, Herzerkrankungen 12%, Diabetes mellitus 11%, Fettstoffwechselstörungen und Atemwegs- sowie Lungenerkrankungen jeweils 10%. Insgesamt wiesen 79% aller RA-Patienten mindestens eine Komorbidität auf (DRFZ, 2012). Entscheidend für die Behandlung der RA ist, dass Komorbiditäten Einfluss auf das Outcome, die Therapie und deren Effizienz haben und deshalb auch in zukünftigen

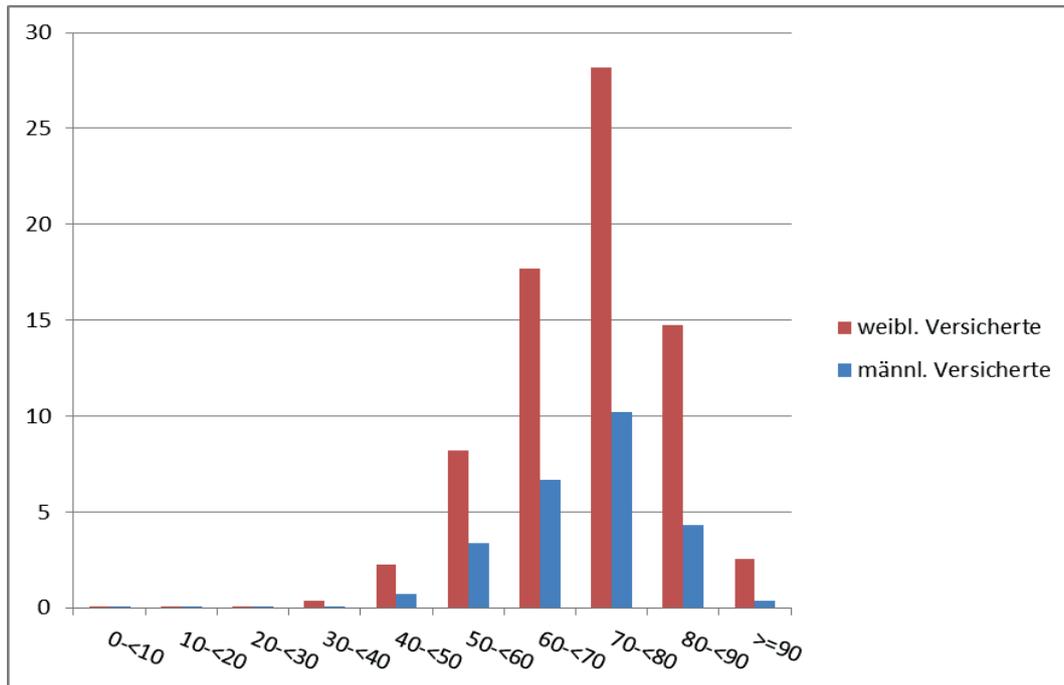
Studien unbedingt mit einbezogen werden sollten. Denn: Der ausschließlich an RA erkrankte Patient ist die Ausnahme (Westhoff et al., 2006).

4.4.1 BARMER GEK-Versicherte: Auswertung zu Komorbiditäten

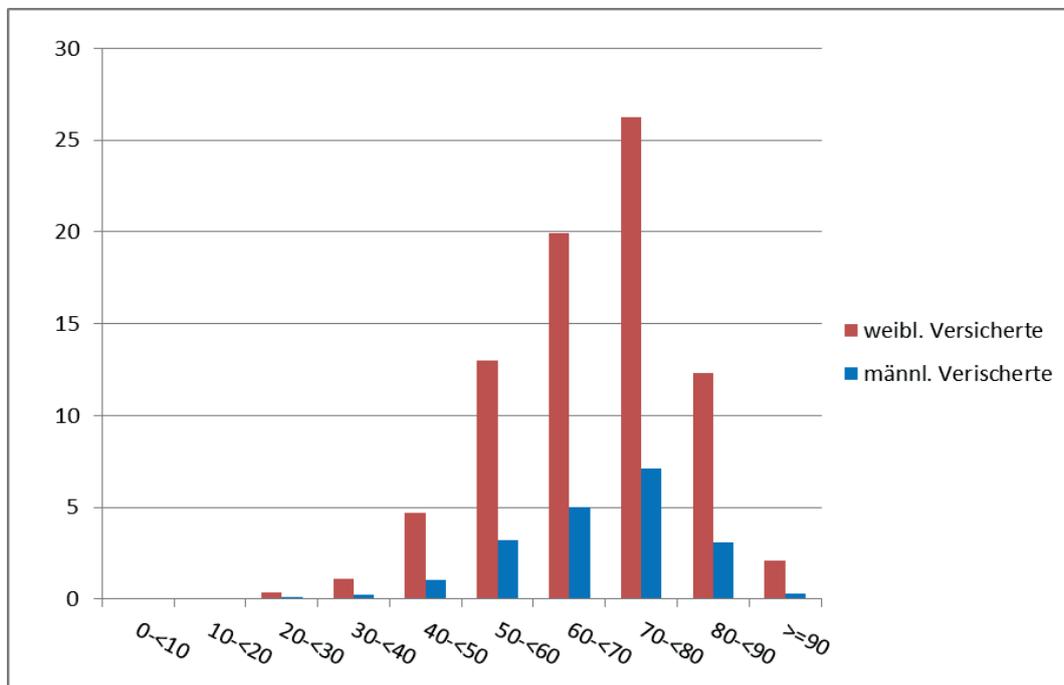
Auch an dieser Stelle sollen zum Nachweis der oben genannten Zusammenhänge Routinedatenauswertungen von BARMER GEK Versicherten angeführt werden. Betrachtet wurden in diesem Kontext Versicherte der BARMER GEK im Jahr 2011, sortiert nach Alter und Geschlecht. Für die Auswertung wurden diejenigen Versicherten berücksichtigt, für die im ambulant-ärztlichen Versorgungsbereich in dem betreffenden Jahr in mindestens *zwei* Abrechnungsquartalen eine Diagnose für die Chronische Polyarthrit (ICD-10-Schlüssel M05 oder M06) vorlag und gleichzeitig mindestens eine der folgenden gesicherten Diagnosen:

- Ein Diabetes mellitus (nach ICD-10 codiert durch E10 – E14).
Die Codierung E10 bezeichnet Diabetes mellitus Typ 1, E11 codiert Diabetes mellitus Typ 2.
- Eine Herz-Kreislauf-Erkrankung (nach ICD-10 codiert mit I.-).
Die Codierungen I05-I09 bezeichnen chronische rheumatische Herzkrankheiten, die Codes I10-I14 kennzeichnen die Diagnose Hypertonie. I20-I25 erfassen ischämische Herzkrankheiten.

4.4.1.1 Komorbidität RA / Diabetes mellitus bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2011 sortiert nach Altersgruppen und Geschlecht [in %]



4.4.1.2 Komorbidität RA / Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2011 sortiert nach Altersgruppen und Geschlecht [in %]



Die eingangs dargestellten Zusammenhänge werden durch die Auswertung vorliegender Routinedaten bestätigt, auch wenn es sich um eine „Momentaufnahme“ aus dem

Jahr 2011 handelt. Dass das Auftreten von Komorbiditäten abhängig von Alter und Erkrankungsdauer ist, fanden bereits Norton und Kollegen (Norton et al. 2013). Anhand der vorliegenden Auswertungen scheint im Zusammenhang mit dem Auftreten von Komorbiditäten wiederum das Geschlecht eine Rolle zu spielen: Insbesondere bei den weiblichen Patienten > 60 Jahre weisen die Daten deutlich auf das ausgeprägte Phänomen der Komorbidität hin. Bei den 70 bis 80jährigen RA-Patientinnen ist in beiden gewählten Diagnosegruppen sogar über ein Viertel von den genannten Komorbiditäten betroffen.

4.5 Zugelassene Arzneimittel

Für die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Glucocorticoide sowie krankheitsmodifizierende Antirheumatika = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) zur Verfügung.

4.5.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die schmerzstillende Wirkung der NSAR beruht vorwiegend auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Blockade der Cyclooxygenasen (Cox)-1 und -2. Herkömmliche NSAR hemmen sowohl die Cyclooxygenase-1, die für die physiologische Prostaglandinsynthese und damit den Erhalt zahlreicher physiologischer Funktionen erforderlich ist, als auch die Cyclooxygenase-2, die besonders unter pathologischen Bedingungen induziert wird und im entzündeten Gelenk für die Synthese proinflammatorisch wirkender Prostaglandine verantwortlich ist.

Der besondere Stellenwert nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) liegt auf Grund ihrer guten und rasch eintretenden analgetischen und antiphlogistischen Wirkung besonders in der Behandlung akuter und chronischer Gelenkschmerzen. Das Risiko für gastrointestinale sowie renale Nebenwirkungen limitiert jedoch ihren Einsatz im Rahmen der Therapie, wobei die unerwünschten Arzneimittelreaktionen bestimmt sind durch die Dosis, die Halbwertszeit der einzelnen Substanzen, die Therapiedauer und durch patientenindividuelle Risikofaktoren (Furst, 1994).

4.5.2 Glucocorticoide

Glucocorticoide führen durch eine ausgeprägte antientzündliche Wirkung rasch zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik (Laan et al., 1999). Auf Grund bekannter Nebenwirkungen sollte eine Glucocorticoid-Dosis oberhalb der Cushing-Schwelle (ca. 5–7,5 mg Prednisolon oder Äquivalenzdosis anderer Steroide) nur überbrückend oder bei Auftreten extraartikulärer Manifestationen zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Niedrigdosierte Steroide (bis ca. 5 mg Prednisolonäquivalent) können gemäß den Ergebnissen von Wassenberg und Kollegen auch als Basistherapeutika in der Langzeittherapie genutzt werden, wenn ein klinischer Nutzen erkennbar ist (Wassenberg et al., 2005). Zur Reduktion der ungünstigen Wirkung auf die endogene Cor-

tisolproduktion ist grundsätzlich eine einmalige Einnahme am Morgen zu empfehlen. Für die chronobiologische Cortisontherapie steht mit Lodotra[®] ein Präparat mit besonderer Galenik zur Verfügung (Mundipharma, 2011). Durch den speziellen Wirkmechanismus der „Tempus-Tablette“ wird das Prednison, nach Einnahme zum Schlafengehen, etwa um 2 Uhr nachts schlagartig freigesetzt und unterdrückt auf diese Weise die nächtlich erhöhten proinflammatorischen Zytokine, insbesondere Interleukin-6 (IL-6). Zusätzlich zu den bekannten Behandlungseffekten von Glucocorticoiden führt dies zu einer effektiven Linderung der Symptome am frühen Morgen.

In der CAPRA-2-Studie (Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis) konnte Prednison MR (modified release, Lodotra[®]) die Morgensteife in der Verumgruppe um 57 Prozent reduzieren, gegenüber 33 Prozent in der Placebogruppe (Ausgangswert jeweils rund 2,5 Stunden), außerdem sank der HAQ-Score um 15 Prozent (unter Placebo gelang dies nur um 9 Prozent). Der DAS nahm unter der Behandlung mit Prednison MR ebenfalls stärker ab, nämlich um 1,14 Punkte gegenüber 0,67 in der Placebogruppe (Ausgangswert jeweils knapp 5,2). Verglichen wurde Prednison MR über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit Placebo an 350 Patienten, die zuvor keine Glucocorticoide eingenommen haben durften (Buttgereit et al., 2013).

Wegen der ungünstigen Wirkung auf den Knochenstoffwechsel ist auch bei niedrigdosierter Therapie eine Osteoporoseprophylaxe mit Calcium (2-mal 500 mg täglich) und Vitamin D (1000 IE täglich) sinnvoll. Patienten mit manifester Osteoporose benötigen eine weitere medikamentöse Behandlung, z. B. mit Bisphosphonaten.

4.5.3 Basistherapeutika

= krankheitsmodifizierende Antirheumatika

= DMARDs = Disease modifying antirheumatic drugs

Die Prognose von Patienten, die an rheumatoider Arthritis leiden, lässt sich am besten durch eine frühzeitige und effektive Basistherapie beeinflussen (DGRh, 2011; Zink et al., 2010a).

Um in den Pathomechanismus der Erkrankung einzugreifen, stehen krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs = Disease modifying antirheumatic drugs) zur Verfügung. Da ein Fortschreiten der Gelenkzerstörung nur durch den Einsatz von derartigen Basistherapeutika erreicht werden kann, sollte jeder Patient mit gesicherter RA eine Basistherapie erhalten.

Unterschieden wird zwischen synthetisch hergestellten DMARDs (sDMARDs) und biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs). Die Auswahl der hierfür geeigneten Substanzen setzt eine genaue Anamnese und Untersuchung des Patienten voraus und bezieht die Erfassung sämtlicher Begleiterkrankungen, die individuelle persönliche Situation des Patienten, eine individuelle prognostische Risikoeinschätzung der RA sowie das Ansprechen auf bisher durchgeführte Therapien mit ein. Für Patienten mit einer geringen Krankheitsaktivität ohne radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung eignen sich besonders Hydroxychloroquin, Chloroquin und Sulfasalazin sowie Methotrexat (MTX) in niedriger Dosierung (7,5–10 mg/Woche) oder Leflunomid. MTX gilt gemäß den aktuell erschienenen Therapieempfehlungen der DGRh weiterhin als Standard in der Starttherapie der RA (DGRh, 2012). Bei stärkerer Krankheitsaktivität kann eine wöchentliche MTX-Dosis von 15-20 mg zum Einsatz kommen.

Bei ungünstiger Prognose bzw. ungenügendem Ansprechen unter einer Monotherapie sollte frühzeitig (nach ca. drei Monaten) die Umstellung auf ein anderes Basistherapeutikum oder die Einleitung einer Kombinationstherapie erfolgen. Eine erneute Überprüfung des therapeutischen Ansprechens ist nach weiteren drei Monaten erforderlich. Dann sollte bei ungenügendem Effekt der Therapie auch der Einsatz eines Biologicals nach individueller Risikoeinschätzung erwogen werden.

In Punkt 6.6. werden im Rahmen einer Leitlinienrecherche die Empfehlungen nationaler sowie anderer europäischer und außereuropäischer Fachgesellschaften extrahiert und verglichen.

4.5.3.1 Synthetisch hergestellte DMARDs = sDMARDs

- **Methotrexat (MTX)**

Als Bestandteil der initialen Therapiestrategie ist Methotrexat bevorzugt einzusetzen - dies spiegelt sich in nahezu allen betrachteten Therapieempfehlungen wider (siehe Punkt 6.6.4).

Der Wirkstoff beeinflusst entzündliche Prozesse auf unterschiedliche Weise, wobei die Hemmung der Lymphozytenproliferation durch Störung des Folsäurestoffwechsels (Blockade der Dihydrofolatreduktase) eine entscheidende Rolle spielt. Bisher ist allerdings nicht abschließend geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis auf einem antiphlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, sodass die Anhebung der Dosis von 10–15 mg/Woche bis auf 25 mg/Woche bei unzureichendem Therapieansprechen sinnvoll sein kann. Dabei ist zu beachten, dass die maximale Wirkung erst nach etwa 2–3 Monaten einsetzt. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von MTX zählen gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) sowie Mukositiden der Mund- und Rachenschleimhaut (Pfizer, 2011).

Da die Substanz über eine gewisse Hepatotoxizität verfügt, sind regelmäßige Kontrollen der Leberwerte (tolerabel bis zum 3-fachen des Referenzwertes) erforderlich: Insbesondere in den ersten drei Behandlungsmonaten wird eine Kontrolle des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenwerte in 14-tägigen Intervallen empfohlen.

Die Resorption von MTX aus dem Gastrointestinaltrakt kann Schwankungen unterliegen, sodass in der Regel die parenterale Applikation des Wirkstoffes gegenüber der oralen Gabe zu bevorzugen ist.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine additive Folsäuregabe von 5 mg im Abstand von 24 h nach der MTX-Zufuhr die Nebenwirkungen des Wirkstoffes signifikant vermindern kann. Insbesondere galt dies für gastrointestinale und hepatische Nebenwirkungen (van Ede et al., 2001; Shea et al., 2013).

- **Hydroxychloroquin/Chloroquin**

Der genaue Wirkungsmechanismus dieser Substanzen bei der Therapie der RA ist bislang nicht geklärt, die antirheumatische Wirkung könnte über eine immunsuppressive Wirkung - z. B. durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktion - zustande kommen.

Der Effekt der Therapie setzt nach einer Behandlungsdauer von 2–3 Monaten ein; die subjektive Verträglichkeit ist als gut einzuschätzen. Gravierende Nebenwirkungen treten selten auf und betreffen vorwiegend den Gastrointestinaltrakt in Form von Übelkeit und Diarrhoen (Sanofi-Aventis, 2013; Bayer, 2013).

Das Toxizitätsprofil der auch als Malariamittel eingesetzten Substanzen wird als günstig eingestuft. Beide Substanzen eignen sich zur Behandlung milder Verlaufsformen sowie zur Kombinationstherapie, vor allem in der Dreifachkombination mit Methotrexat und Sulfasalazin (O'Dell et al., 2002).

- **Sulfasalazin**

Die Substanz kann zur Therapie von milden Krankheitsverläufen bei mehr als 50% der Patienten mit Erfolg eingesetzt werden. Die Wirkung tritt nach etwa 2- bis 3-monatiger Behandlungsdauer ein. Die Wirkstärke wird zwischen der von Antimalariamitteln und Methotrexat eingeordnet, ein wesentlicher Faktor der Wirkung von Sulfasalazin scheint der Einfluss auf die Leukotrien-Synthese, den Arachidonsäurestoffwechsel und die Lipoxygenierung am Ort des entzündlichen Geschehens zu sein. Der Beitrag einer antimikrobiellen Wirkung zur Wirksamkeit ist ungeklärt, gezeigt werden konnte der immunmodulierende Effekt des Wirkstoffes (Liptay et al., 1999).

Sulfasalazin hat sich seit Jahrzehnten bewährt, die Nebenwirkungen sind bekannt und manifestieren sich vor allem als allergische Hautreaktionen und gastrointestinaler Unverträglichkeit. Vor allem zu Beginn der Therapie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich, da Störungen der Hämatopoese (vor allem in Form schwerer Leukopenien) auftreten können, die zum Absetzen der Therapie zwingen. Die Substanz ist als einziges Basistherapeutikum zur Behandlung der RA in der Schwangerschaft zugelassen (Pfizer, 2013).

- **Leflunomid**

Die Wirkstärke der Substanz ist mit der von gering dosiertem MTX - d.h. 10 mg/Woche - vergleichbar (DGRh, 2012; Jaimes-Hernández et al., 2012).

Der therapeutische Effekt der Substanz setzt relativ früh, bereits nach etwa 6 Wochen, ein und kann ein Fortschreiten der Gelenkzerstörung verhindern.

Häufige Nebenwirkungen sind eine reversible Alopezie sowie mitunter heftige Diarrhoen. Bei einzelnen Patienten ist ein deutlicher Anstieg der Blutdruckwerte zu verzeichnen, was v. a. bei bereits bestehender arterieller Hypertonie zu beachten ist.

Leflunomid wirkt immunsuppressiv, antiproliferativ und antiphlogistisch: Die Substanz unterdrückt die Pyrimidin-Synthese durch Hemmung des Enzyms Dihydroorotatdehydrogenase, wodurch vor allem die T-Lymphozyten nicht in die Synthese-Phase des Zellzyklus übergehen können.

In der Fachinformation wird betont, dass die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid und anderen antirheumatischen Basistherapeutika einschließlich TNF-Inhibitoren bisher nicht adäquat in randomisierten Studien untersucht wurde (mit Ausnahme von Methotrexat).

Das Risiko einer Kombinationstherapie, vor allem in der Langzeitbehandlung, ist nicht bekannt. Da eine solche Therapie zu additiver oder gar synergistischer Toxizität (v.a. Hepato- oder Hämatotoxizität) führen kann, ist eine gleichzeitige Verabreichung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD nicht empfehlenswert (Sanofi-Aventis, 2013).

4.5.3.2 Biotechnologisch hergestellte DMARDs = bDMARDs

Die ersten bDMARDs zur Behandlung der RA wurden in Europa in den Jahren 1999 und 2000 zugelassen: Infliximab (Remicade®) und Etanercept (Enbrel®).

MabThera® war seit 1998 zunächst nur für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen, 2006 folgte die Zulassung für das Anwendungsgebiet Rheumatoide Arthritis.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Dissertation sind folgende 9 Wirkstoffe in Deutschland verfügbar:

- Abatacept (Orencia®)
- Adalimumab (Humira®)
- Anakinra (Kineret®)
- Certolizumab Pegol (Cimzia®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Golimumab (Simponi®)
- Infliximab (Remicade®)
- Rituximab (MabThera®)
- Tocilizumab (RoActemra®)

Die gentechnisch aus lebenden Zellkulturen hergestellten bDMARDs greifen über unterschiedliche Mechanismen an verschiedenen Stellen des Entzündungsprozesses an, wobei die meisten von ihnen zu den Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren gehören (Cimzia[®], Simponi[®], Enbrel[®], Remicade[®], Humira[®]). Daneben gibt es einen Interleukin-1-Inhibitor (Kineret[®]) und einen Interleukin-6-Inhibitor (RoActemra[®]) sowie einen CD-20-Antikörper, welcher eine Verringerung der Zahl der reifen B-Lymphozyten bewirkt (MabThera[®]). Ein Medikament hemmt die Aktivierung der T-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen (Orencia[®]).

Um die grundlegenden Wirkmechanismen der bDMARDs zu verstehen, sind Kenntnisse über die bei RA-Patienten ablaufenden pathophysiologischen immunologischen Prozesse notwendig. Da dieses Wissen erst zur Entwicklung der hochspezifisch in das Krankheitsgeschehen eingreifenden bDMARDs geführt hat, werden im Folgenden die grundlegenden Wirkmechanismen knapp zusammengefasst:

1. Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten (TNF-alpha-Antagonisten)

TNF-alpha nimmt zusammen mit Interleukin 1 (IL-1) eine zentrale Rolle bei der Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen ein. Dies ist zum einen im Rahmen physiologisch ablaufender Immunabwehrreaktionen aber auch für die Unterhaltung und Intensivierung von Entzündungen von entscheidender Bedeutung.

Das Zytokin TNF-alpha wird in erster Linie von Makrophagen und aktivierten T-Lymphozyten gebildet und löst seine Wirkung über zwei verschiedene Rezeptoren aus. Die Stimulation dieser Rezeptoren führt über eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (u.a. NF-κB, NF-AT) zu einer verstärkten Expression entzündungsrelevanter Proteine wie beispielsweise der induzierbaren Formen der Cyclooxygenase und der NO-Synthase. Aus der nachfolgend ablaufenden Prostaglandinsynthese resultieren: Extravasation, Schwellung, Gefäßerweiterung mit Hyperämie, Sensibilisierung von Nozizeptoren, Schmerz.

TNF-alpha aktiviert zudem im Zusammenspiel mit Prostaglandinen und den Interleukinen 1 und 6 Osteoklasten sowie Synoviozyten zur vermehrten Produktion von Gelenkflüssigkeit, eine Schwellung des Gelenks ist die Folge. Weiterhin werden B-Lymphozyten zur Synthese von Immunglobulinen (z. B. Rheumafaktoren) aktiviert. Durch die Bindung der TNF-alpha-Inhibitoren an TNF-alpha kommt es zu einer Blockade der proinflammatorischen Zytokinkaskade und dadurch zu einem Rückgang der

dadurch verursachten Entzündungsprozesses bei Erkrankungen wie Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Psoriasis.

Zugelassen zur RA-Behandlung sind derzeit *Infliximab*, *Adalimumab*, *Etanercept*, *Golimumab* und *Certolizumab*.

2. Interleukin-1-Antagonisten

Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient - einschließlich derer, die für die Entstehung einer Synovitis wesentlich sind: Entzündungsreaktionen, Abbau von Knochen- und Bindegewebe. Im Plasma und der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten konnte IL-1 in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden (Dinarello et al., 2012).

Da die vom Körper produzierten Mengen des endogenen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra) nicht ausreichen, um dem zerstörenden Effekt von IL-1 entgegen zu wirken (10- bis 100fache Spiegel wären im Vergleich zu IL-1 notwendig, endogen sind aber nur 1,2- bis 3,6fache Spiegel vorhanden), wurde *Anakinra* als „exogener“ IL-1-Antagonist zugelassen

3. Interleukin-6-Antagonisten

Interleukin-6 (IL-6) ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen (T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten) produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen wie der T-Zell-Aktivierung, der Induktion der Synthese von Immunglobulinen und von hepatischen Akute-Phase-Proteinen beteiligt. Aufgrund seiner komplexen Funktionen im Zusammenspiel mit anderen Zytokinen kommt IL-6 u.a. eine Schlüsselstellung im Rahmen der erworbenen Immunität und deren Rolle innerhalb der Entstehung von Entzündungsprozessen zu.

Diese Wirkungen soll der IL-6-Antikörper *Tocilizumab* unterbinden.

4. Anti-CD20-Antikörper

Das Transmembran-Antigen CD20 ist auf prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert. Man findet CD20 sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen - nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasma-Zellen oder anderem normalen Gewebe. Nach Bindung des CD-20-Antikörpers *Rituximab* an das Antigen wird der Tod der Zelle ausgelöst. Dies führt bei

der RA-Therapie zur Zerstörung der B-Lymphozyten in den Gelenken und in der Folge zu einer Verringerung der Entzündung.

5. T-Zellcostimulator-Modulatoren

Für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten sind zwei Signale erforderlich, die von antigenpräsentierenden Zellen ausgegeben werden: Auf die Erkennung eines spezifischen Antigens durch einen T-Zell-Rezeptor (Signal 1) folgt ein zweites - das co-stimulatorische Signal. Ein wichtiger co-stimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten. *Abatacept* hemmt diesen co-stimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet.

Tabelle 5: In Deutschland verfügbare bDMARDs im Überblick (Stand 05/2015) und ihre Zulassung im Rahmen der RA-Therapie laut Fachinformationen

Wirkstoff, Handelsname	Anbieter	Wirkmechanismus	Zulassung bei RA
Infliximab, REMICADE	MSD	TNF-alfa-Blocker	Nur mit MTX 1. Bei DMARD-Versagen 2. Primär bei schwerer, aktiver, fortschreitender RA
Etanercept, ENBREL	Pfizer	TNF-alfa-Blocker	1. Mit MTX bei DMARD-Versagen 2. Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit 3. Primär bei schwerer, aktiver, fortschreitender RA; mit MTX oder auch als Monotherapie
Adalimumab, HUMIRA	AbbVie	TNF-alfa-Blocker	Wie Etanercept, primär aber nur mit MTX
Certolizumab, CIMZIA	UCB	TNF-alfa-Blocker	1. Mit MTX bei DMARD-Versagen 2. Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit
Golimumab, SIMPONI	MSD	TNF-alfa-Blocker	Wie Infliximab
Rituximab, MABTHERA	Roche	Anti-CD-20-Antikörper → B-Zell-Abbau	Nur mit MTX bei schwerer RA <i>und</i> DMARD- <i>sowie</i> TNF-Blocker-Versagen oder -Unverträglichkeit
Abatacept, ORENCIA	Bristol-Myers Squibb	T-Zell-Costimulator-Modulator → Hemmung der T-Zell-Aktivierung	Nur mit MTX bei DMARD- oder TNF-Blocker-Versagen
Tocilizumab, ROACTEMRA	Roche	Interleukin-6-Rezeptorantagonist	Bei DMARD- oder TNF-Blocker-Versagen oder –Unverträglichkeit 1. Mit MTX 2. Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit
Anakinra, KINERET	Swedish Orphan Biovitrum	Interleukin-1-Rezeptorantagonist	Nur mit MTX bei unzureichendem Ansprechen auf MTX allein

Quelle: Fachinformationen (Stand Remicade®: 06/2013, RoActemra®: 09/2013; Orenzia®: 11/2013; Humira®: 09/2013; Kineret®: 11/2013; Cimzia®: 11/2013; Enbrel®: 10/2013; Simponi®: 10/2013; MabThera®: 11/2013)

4.6 Wirkstoffe in der Entwicklung: Orale Zytokinhemmer

Bisherige Zytokinhemmer waren hochmolekular und wirkten extrazellulär. Nun werden erste intrazellulär wirkende spezifische Inhibitoren proinflammatorischer Zytokine untersucht. Der Vorteil der derzeit in klinischen Studien erprobten spezifischen, intrazellulär angreifenden Zytokininhibitoren liegt darin, dass sie niedermolekular sind und damit oral gegeben werden könnten. Diese sogenannten "small molecules" blockieren Umschaltstellen der intrazellulären Signaltransduktion verschiedener Zytokine, die für die chronisch entzündlichen und immunologischen Prozesse im Rahmen einer RA verantwortlich sind. Für einen Inhibitor des intrazellulären Janus-Kinase (JAK)-Signalweges, Tofacitinib, gibt es bereits vielversprechende Daten, die das Therapieprinzip bestätigen. Werden die Schlüsselproteine der JAK-Familie (JAK 1 und JAK 3) in ihrer Aktivität kompetitiv gehemmt, wird die Weiterleitung der Zytokinsignale von der Zelloberfläche in den Zellkern reduziert. Die sonst bei aktivem JAK-Signalweg dauerhaft aktivierte Neusynthese von weiteren proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen wird moduliert (Cutolo & Meroni, 2013; Gaujoux-Viala et al., 2014).

Tofacitinib wurde im umfangreichen, weltweiten Phase III-Studienprogramm ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis phase 3 trials) an etwa 4000 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht. In den bereits abgeschlossenen Studien konnten fast alle zuvor definierten primären Endpunkte erreicht werden, wobei ACR 20-Ansprechen und der Effekt auf die Funktionskapazität der Patienten (ermittelt durch den HAQ-DI) unter 2 x täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib unabhängig waren von demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika (Kremer et al., 2011). In einer anderen Untersuchung war Tofacitinib bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat in Bezug auf patientenrelevante Outcomes (PROs) wie Schmerz, körperliche Funktion, Lebensqualität, Fatigue und Schlaf nach sechs Monaten Placebo signifikant überlegen und so effektiv wie Adalimumab (van Vollenhoven et al., 2012).

Im Juli 2013 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA allerdings aufgrund von Sicherheitsbedenken die Versagung der Zulassungsgenehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneistoffes Tofacitinib (EMA, 2013). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist der Wirkstoff unter dem Handelsnamen Xeljanz[®] nur in der Schweiz sowie in den USA zugelassen

4.7 Strategien der medikamentösen Therapie

4.7.1 Übergeordnete Empfehlungen: Einleitung der Basistherapie

In einer großen systematischen Übersichtsarbeit, die nicht auf frühe RA beschränkt war, zeigte sich kein DMARD in der Monotherapie im Vergleich zu den anderen eindeutig überlegen.

Bei Therapieversagen der Monotherapie konnte eine generelle Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gesehen werden, ohne dass eine spezifische Kombination als überlegen identifiziert wurde (Donahue et al., 2008).

Methotrexat sei aufgrund seines Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils für den Therapiebeginn aber bevorzugt einzusetzen (Boers et al., 1997; Ferraccioli et al., 2002), neuere Leitlinien-Empfehlungen bestätigen diese Einschätzung (siehe Punkt 6.6.4): Bei aktiver Erkrankung sollte MTX zur Erstbehandlung in Form einer Monotherapie – initial kombiniert mit Glucocorticoiden - eingesetzt werden.

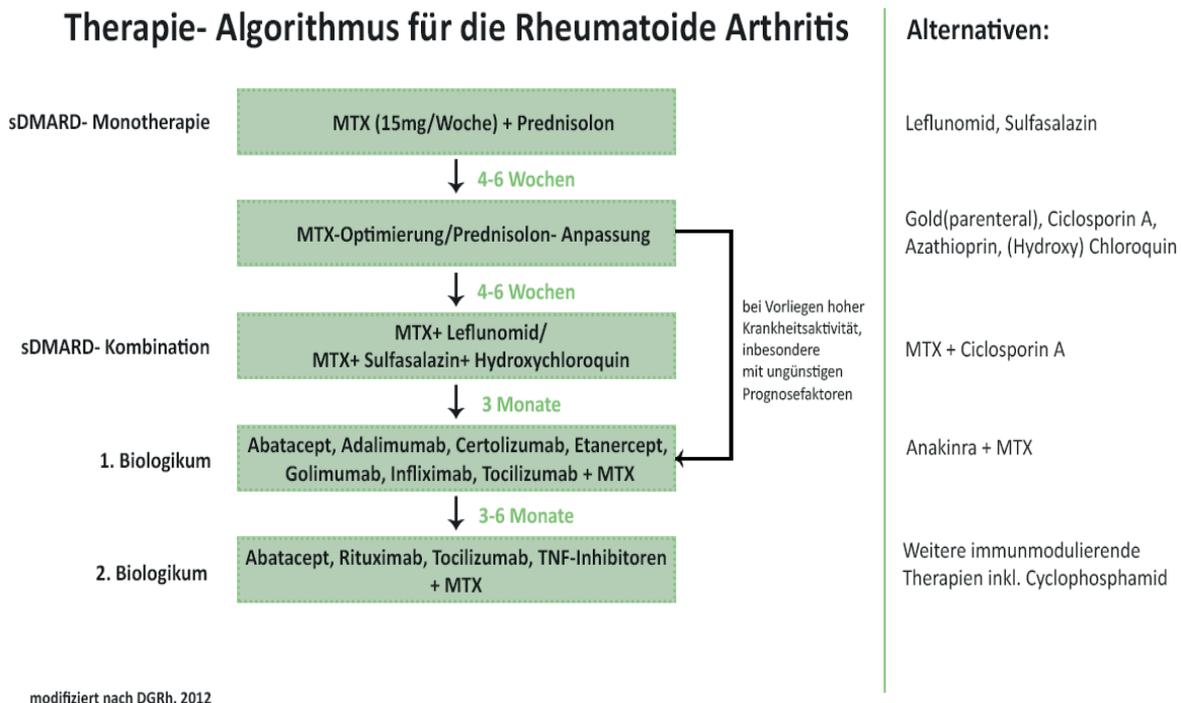
Durch eine step-down Behandlung mit Corticosteroiden kann die Zeit bis zu Eintreten der antientzündlichen Wirkung der DMARDs überbrückt werden. Dabei konnte unter einer kurzzeitigen höheren Dosierung ein schnellerer Effekt festgestellt werden (Goekoop-Ruiterman et al., 2007; van der Kooij et al., 2009; Boers et al., 1997).

Wenn sich trotz optimierter Monotherapie keine ausreichende Reduzierung der Krankheitsaktivität einstellt, wird nach 8-12 Wochen für Patienten mit eher günstigen Prognosefaktoren zunächst eine Kombination klassischer DMARDs empfohlen.

Führt auch diese Strategie nicht zum Therapieerfolg, sollte nach weiteren 3 Monaten ein Biologikum zum Einsatz kommen.

Liegt eine hohe Krankheitsaktivität vor, können Patienten nach Versagen der ersten Therapie-Strategie auch direkt auf ein Biologikum eingestellt werden:

Abbildung 8: Aktualisierter Therapiealgorithmus (modifiziert nach DGRh, 2012)



Die Auswahl des Biologikums sollte nach individuellen Kriterien des Patienten unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen, Begleitmedikation und Komorbidität erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein bestimmtes Biologikum kann nach 3-6 Monaten auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden.

Da einige Patienten verzögert auf einzelne Wirkstoffe ansprechen können, wird von der DGRh geraten, bei *partiell*em Ansprechen auf eine Substanz nach 12 Wochen mit der Therapieumstellung noch abzuwarten.

Der Wirkstoff Anakinra wird gemäß Therapie-Algorithmus als Alternativsubstanz genannt, die S1-Leitlinie zählt den Wirkstoff nicht zu den erstrangigen Biologika (DGRh, 2012). Das britische NICE empfiehlt gar, Anakinra nur im Rahmen kontrollierter Studien einzusetzen (NICE, 2009).

Die Empfehlungen der beiden deutschen sowie weiterer europäischer und internationaler Leitlinien werden im Detail in Punkt 6.6 dargestellt und verglichen.

4.7.2 „T2T-Empfehlungen“

Um im Hinblick auf das Therapieziel Remission eine noch zielstrebigere Behandlung zu fördern, wurde im Jahr 2010 das Treat-to-Target (T2T)-Konzept formuliert. Dieses richtet sich insbesondere an Patienten mit neu diagnostizierter RA. Durch eine intensive, engmaschig kontrollierte und bei Bedarf eskalierte Therapie (Treat) ist für diese Patienten das Erreichen einer Vollremission (Target) realisierbar. Bei Patienten mit langjährig bestehender Erkrankung ist als „Target“ das Erreichen einer konstant niedrigen Krankheitsaktivität anzustreben. Zu diesem Zweck erfolgte eine Zusammenstellung von 10 Empfehlungen (Smolen et al., 2010):

1. The primary target for treatment of rheumatoid arthritis should be a state of clinical remission.
2. Clinical remission is defined as the absence of signs and symptoms of significant inflammatory disease activity.
3. While remission should be a clear target, based on available evidence, low disease activity may be an acceptable alternative therapeutic goal, particularly in established longstanding disease.
4. Until the desired treatment target is reached, drug therapy should be adjusted at least every 3 months.
5. Measures of disease activity must be obtained and documented regularly, as frequently as monthly for patients with high/moderate disease activity or less frequently (such as every 3 to 6 months) for patients in sustained low disease activity or remission.
6. The use of validated composite measures of disease activity, which include joint assessments, is needed in routine clinical practice to guide treatment decisions.
7. Structural changes and functional impairment should be considered when making clinical decisions, in addition to assessing composite measures of disease activity.
8. The desired treatment target should be maintained throughout the remaining course of the disease.
9. The choice of the (composite) measure of disease activity and the level of the target value may be influenced by consideration of comorbidities, patient factors, and drug-related risks.
10. The patient has to be appropriately informed about the treatment target and the strategy planned to reach this target under the supervision of the rheumatologist.

Auf diesen Treat-to-Target-Empfehlungen basieren auch die Ende 2010 erschienenen EULAR-Empfehlungen, welche 2013 nochmals überarbeitet und aktualisiert wurden. Derart klar definierte Therapieziele sowie konkrete Angaben bezogen auf Kontrollmessungen und Therapiemodifikationen könnten tatsächlich für mehr „Dynamik“ in der Therapie der RA sorgen – sofern die Umsetzung in der Praxis gelingt (siehe Abschnitt 6.4).

4.7.3 Untersuchung von Kombinationstherapien

Unter dem Begriff Kombinationstherapie ist der kombinierte Einsatz von zwei oder mehreren DMARDs - ggf. ergänzt um ein Corticoid - oder auch der kombinierte Einsatz eines Biologikums mit einem oder mehreren synthetischen DMARDs zu verstehen. Bezogen auf sDMARDs liegen neben vergleichenden Untersuchungen einzelner Wirkstoffe bzw. deren Zweier- oder Dreier-Kombinationen auch zahlreiche Studien vor, die komplexe Abfolgen („Therapiestufen“) analysieren. Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse würde an dieser Stelle zu weit führen; zusammenfassend lässt sich jedoch eine allgemein gültige Erkenntnis aus derartigen Strategie-Studien gewinnen: Unabhängig von den jeweils gewählten Therapie-Sequenzen hat sich das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (T2T-Prinzip, Remissionszustand nach DAS28) und die Therapie-Eskalation bei Verfehlen dieses Ziels als erfolgreich erwiesen (Bakker et al., 2011; Soubrier et al., 2011).

Sofern es sich um Kombinationstherapien unter Beteiligung eines bDMARDs handelt, wurden in der Vergangenheit meistens Studien in der Form bDMARD + Methotrexat vs. Monotherapie mit Methotrexat durchgeführt. Dies ist aktuell vor allem auf die Zulassung der entsprechenden Wirkstoffe zurückzuführen (siehe Tabelle 5).

Die gegenwärtige Evidenzlage der Biologika unter besonderer Berücksichtigung der Wirksamkeit und Sicherheit wird in Abschnitt 6.5 dargestellt.

4.7.4 Therapie-Deeskalation

Die hochwirksame Therapie mit Biologika birgt das Risiko schwerer Nebenwirkungen für das Immunsystem (siehe hierzu Punkt 4.9). Eine Anwendung dieser Wirkstoffe sollte aus diesem Grund nur so lange wie medizinisch notwendig erfolgen, sodass eine optimale Therapiestaltung bei erfolgreicher Behandlung (definiert als anhaltende Remission) auch die Strategie der Deeskalation beinhaltet. Nach den bisherigen Erfahrungen aus der BeST-Studie und weiteren Untersuchungen sollte eine Remission über 6-12 Monate anhalten, bevor eine medikamentöse Reduktion erwogen wird (Brocq et al., 2009; Tanaka et al., 2010; Klarenbeek et al., 2011). Um die gegenwärtige Studienlage zu erhärten, wurde 2011 in den Niederlanden die DRESS-Studie initiiert (Dose REduction Strategy of Subcutaneous TNF inhibitors). Diese könnte bezüglich eines standardisierten Vorgehens zur Deeskalation Hinweise liefern. Untersucht

wird – auch unter dem Aspekt der Senkung der Therapiekosten - ob eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen von TNF-Blockern für diejenigen Patienten unter Vermeidung von Rezidiven realisierbar ist, die u.a. 6 Monate eine konstant niedrige Krankheitsaktivität aufweisen konnten (beschrieben durch einen DAS28 $< 3,2$). Abschließende Ergebnisse (Ende des 18-monatigen Follow-up) bzgl. des primären Outcome-Parameters der Rezidiv-Inzidenz wurden für Ende 2014 angekündigt (Broeder et al., 2013). Letzte Überprüfungen diesbezüglich (Stand März 2015) ergaben jedoch noch keine Resultate.

Weitere Erkenntnisse in diesem Kontext könnte die Untersuchung von Haschka und Kollegen erbringen: Die Zwischenauswertung der RETRO-Studie ergab, dass eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie möglich ist – den ersten Studienergebnissen zufolge galt dies insbesondere bei Patienten ohne ACPA-Nachweis. Im Anschluss an die Leitlinien-Recherche wird der Aspekt der Therapie-Deeskalation - dann Bezug nehmend auf die extrahierten Empfehlungen - noch einmal diskutiert.

4.8 BARMER GEK-Versicherte: Auswertung der Arzneimittelverordnungen

Ein Teil der Auswertungen wurde bereits im BARMER GEK Arzneimittelreport des Jahres 2013 veröffentlicht (Hinrichs & Windt, 2013):

Hinrichs A, Windt R (2013). Therapie der Rheumatoiden Arthritis, in: Glaeske G, Schick Tanz C (Hrsg.), BARMER GEK Arzneimittel-Report 2013. Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2011 bis 2012, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse/20, Siegburg: Asgard, S.142-156

Bis auf die Malariamittel sind alle derzeit zugelassenen Basistherapeutika den folgenden ATC-Kategorien zuzuordnen:

L04 = Immunsuppressiva

L01 = Antineoplastische Mittel

M01 = Antiphlogistika und Antirheumatika

Methotrexat findet sich sowohl in der Kategorie M01 sowie L04

Im Rahmen der folgenden Routinedaten-Auswertungen wurden – je nach zugrundeliegender Fragestellung - folgende ATC-Codes einbezogen.

➤ bDMARDs:

Vor 2006 zugelassene bDMARDs:

L04AB02 / Infliximab (Remicade®)

L04AC04 / Anakinra (Kineret®)

L04AB04 / Adalimumab (Humira®)

L04AB01 / Etanercept (Enbrel®)

Später zugelassene bDMARDs:

L04AA24 / Abatacept (Orencia®)

L04AB06 / Golimumab (Simponi®)

L04AB05 / Certolizumab pegol (Cimzia®)

L04AC07 / Tocilizumab (RoActemra®)

L01XC02 / Rituximab (MabThera®)

➤ sDMARDs:

Gold-Verbindungen / **M01CB**.-

Malariamittel / **P01B**.-

Leflunomid / **L04AA13**

Methotrexat / **M01CX01** bzw. **L04AX03**

Sulfasalazin / **M01CX02**

Azathioprin / **L04AX01**

Penicillamin / **M01CC01**

Cyclophosphamid / **L01AA01**

Ciclosporin / **L04AD01**

➤ Glucocorticoide: H02AB.-

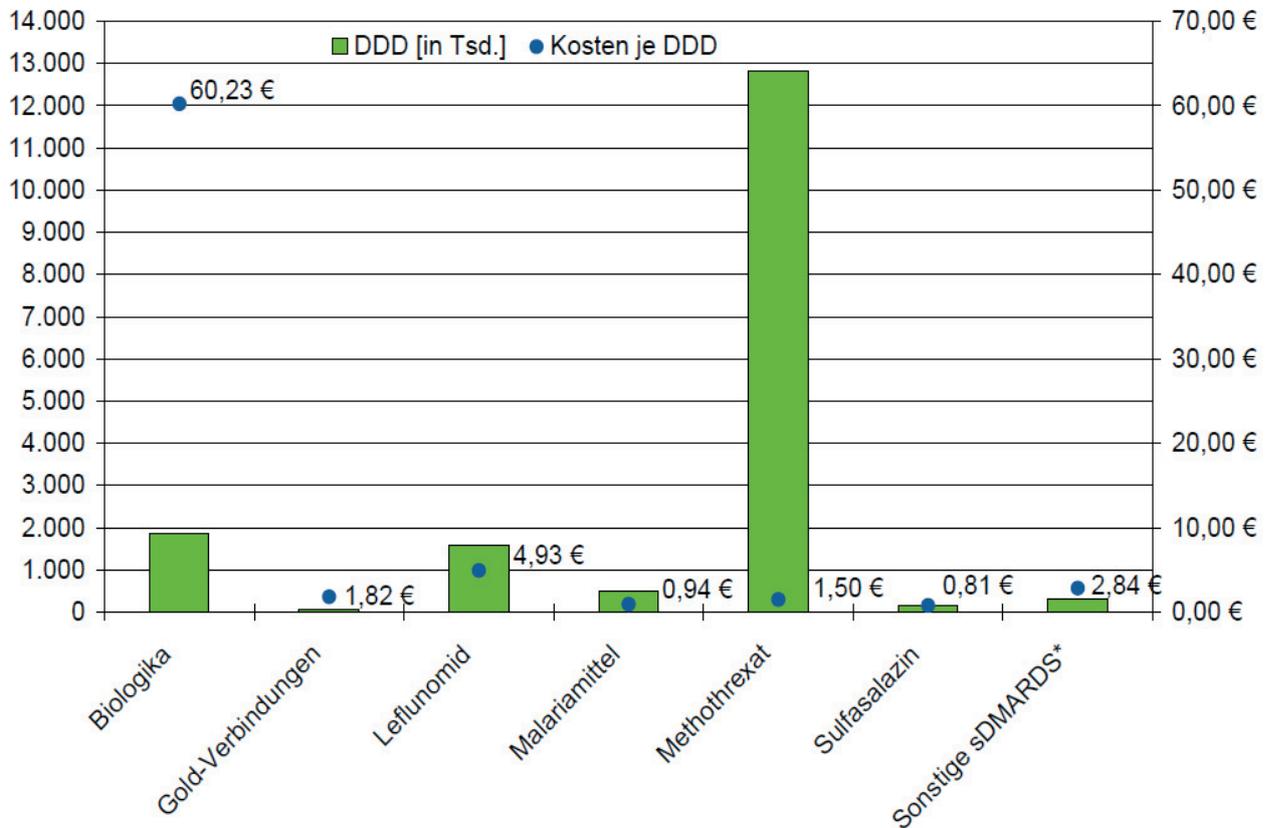
➤ NSAR: M01AA.-, M01AB.-, M01AC.-, M01AE.-, M01AG.-, M01AH.-, M01AX.-

4.8.1 sDMARDs und bDMARDs: Gegenüberstellung DDD / Kosten pro DDD

Im Jahr 2011 lag für insgesamt 110.165 Versicherte in mindestens 2 Quartalen die Diagnose Rheumatoide Arthritis vor. Dies entspricht einer Prävalenz in der Kassenpopulation von etwa 1,2%. Abbildung 9 zeigt, welche Basistherapeutika für diese selektierte Versichertenpopulation im Jahr 2011 verschrieben wurden. Die höchsten Verordnungsmengen entfallen mit fast 13 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) auf Methotrexat. Damit erhielt jeder RA-Patient im Schnitt an jedem dritten Tag dieses Basistherapeutikum. Eine derartige Methotrexat-Therapie ist angesichts der Kosten pro Tagesdosis in Höhe von 1,50 Euro vergleichsweise günstig – etwa 40mal so hoch sind die Kosten pro DDD bei den bDMARDs. Von diesen wurden knapp 2 Mio. Tagesdosen verordnet.

Andere Basistherapeutika wie Leflunomid, Sulfasalazin und die ursprünglich zur Malariaabehandlung zugelassenen Chloroquin und Hydroxychloroquin wurden vergleichsweise wenig verschrieben. Das gilt auch für die sonstigen sDMARDs Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Penicillamin (*).

Abbildung 9: Verordnete Tagesdosen (DDD in Tsd.) und Kosten je DDD von RA-Basistherapeutika in 2011



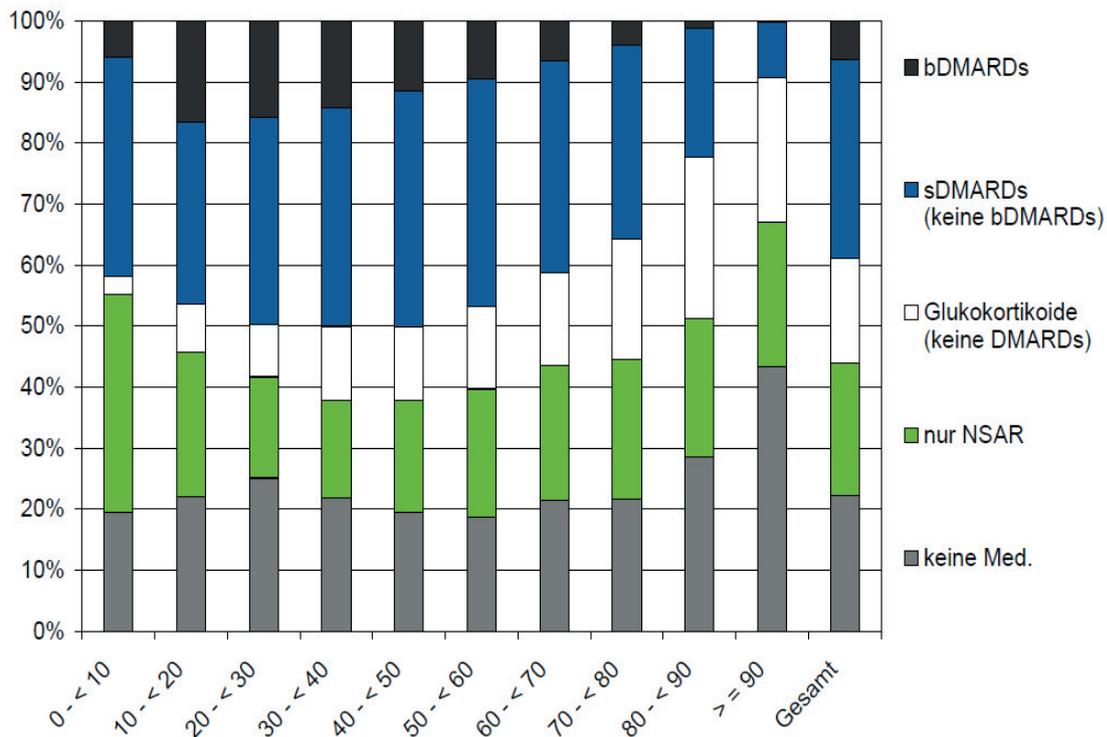
Angesichts der bestehenden Leitlinienempfehlungen sind die hohen Verordnungszahlen des Basistherapeutikums MTX im Vergleich zu den anderen DMARDs nachvollziehbar.

In Abschnitt 8 wird gesondert auf die gesundheitsökonomische Bedeutung der Biologika eingegangen. In diesem Zusammenhang werden auch mögliche Einsparpotenziale durch den Markteintritt biosimilarer Wirkstoffe aufgezeigt.

4.8.2 Das Verordnungsspektrum im Überblick: Verteilung der Therapiestufen

Auf welche Therapiestufen sich die RA-Patienten verteilen (unter der Voraussetzung, dass sich die Patienten ein ganzes Jahr auf ein und derselben Therapiestufe befinden) zeigt Abbildung 10.

Abbildung 10: Arzneimittel-Therapiestufen bei BARMER GEK-Versicherten mit M05- oder M06-Diagnose bezogen auf das Jahr 2011



Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden hier nicht alle Varianten dargestellt: Auf der „therapieintensivsten“ Stufe der bDMARDs sind beispielsweise alle anderen Arzneimittel zusätzlich möglich, auf der Stufe darunter (sDMARDs) alle anderen außer bDMARDs usw. Sieht man von den hochaltrigen Versicherten ab, erhalten knapp über 20 % überhaupt keine Rheuma-Medikation und etwa genauso viele lediglich NSAR als Arzneimittel. Insbesondere für erstgenannten Sachverhalt findet sich keine schlüssige Erklärung, sodass die Notwendigkeit einer „Rediagnostik“ im Sinne der Reevaluierung der M05- und M06-Diagnosen naheliegt.

Der Anteil der mit Glucocorticoiden (evtl. auch in Kombination mit NSAR) behandelten Patienten liegt im Schnitt etwas unter 20 % und steigt mit zunehmendem Alter der

Versicherten. Durchschnittlich erhalten lediglich etwas mehr als ein Drittel der Rheuma-Patienten DMARDs, ein Großteil davon Methotrexat. Im Mittel bekommen etwa 6 % bDMARDs verordnet. Bei jüngeren Erkrankten im Alter zwischen 10 und 50 Jahren liegt der Anteil höher (über 10 %).

Dies lässt sich vermutlich durch die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen erklären: Daten von Patienten in der untersten Altersgruppe (0 - < 10 Jahre) sind meist nur eingeschränkt verfügbar und für Patienten > 65 Jahre verweisen die Hersteller auf eine erhöhte Inzidenz von Infektionen im Rahmen der Biologika-Therapie. Hinzu kommt, dass mit zunehmendem Alter der Patienten die Nierenfunktion abnimmt und die Hersteller die Wirkung der Biologika nicht bei niereninsuffizienten Patienten untersucht haben. Daher existiert für diese Patientengruppe auch keine angepasste Dosisempfehlung, woraus eine besondere „Vorsicht“ bei den Verordnungen für Patienten in dieser Altersgruppe resultieren dürfte.

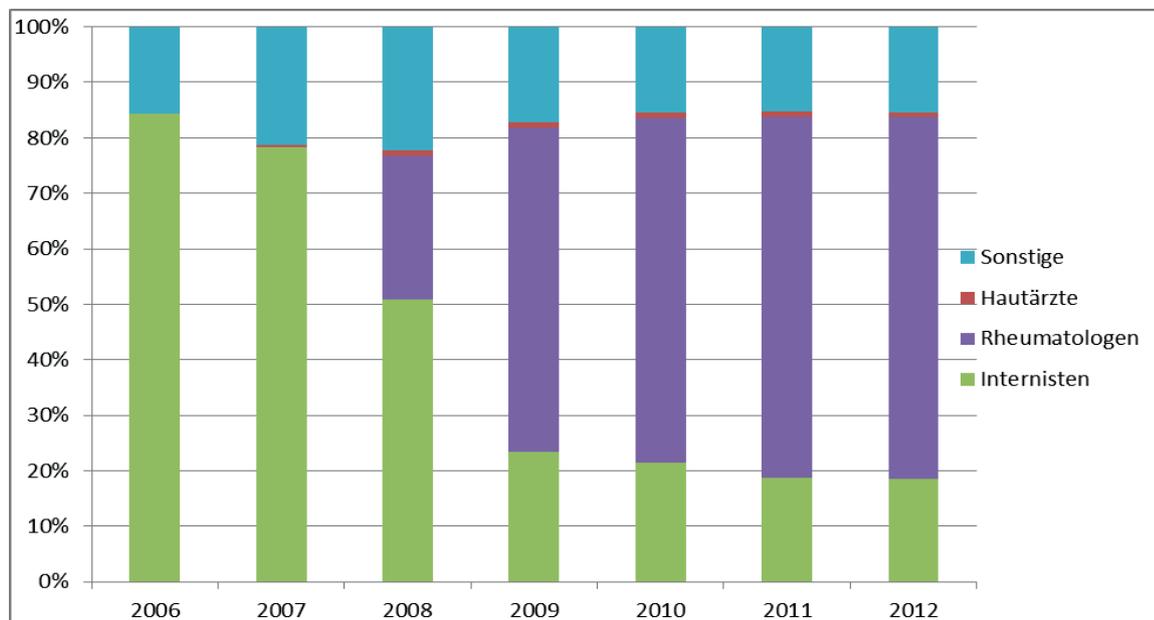
Ein Hinweis zu den Auswertungen: Die Diagnose-Prävalenz in der BARMER GEK-Auswertung betrug 2011 bezogen auf die Kassenpopulation 1,2%. Angesichts einer derzeit angenommen wahren Prävalenz von 0,8% muss von einer Überschätzung der Zahl der RA-Kranken ausgegangen werden. Bezieht man demzufolge die ermittelten Biologika-Verordnungen (etwa 6% bei den BARMER GEK-Versicherten) auf eine entsprechend niedrigere Anzahl an Erkrankten, würde eine höhere prozentuale Menge an Biologika-Verordnungen resultieren.

4.8.3 Analyse der Biologika-Verordnungen

4.8.3.1 Verordnende Facharztgruppen

Abbildung 11 zeigt, welche Fachärzte – diese wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit in vier Gruppen zusammengefasst – welche Anzahl bDMARDs mit einer Zulassung für die RA-Behandlung in den Jahren 2006 bis 2012 für Patienten mit mindestens einer M05/M06-Diagnose verordnet haben.

Abbildung 11: Verordnung von bDMARDs in den Jahren 2006-2012 für Patienten mit mindestens einer M05/M06-Diagnose bezogen auf das betrachtete Jahr nach zusammengefassten Facharztgruppen



Auf den ersten Blick erkennbar ist der deutliche Anstieg bei den durch internistische Rheumatologen getätigten Verschreibungen, die Anfang 2008 beginnen. Im gleichen Zeitraum ist demgegenüber bei den Verschreibungen durch nicht im Facharztbereich tätige Internisten ein Abfall bei den Verordnungszahlen auffällig.

Unter anderem vor dem Hintergrund des am 01.01.2007 in Kraft getretenen "Gesetzes zur Änderung des Vertragsarztrechts" im Hinblick auf die Vermeidung von Versorgungsengpässen in der ambulanten medizinischen Versorgung und den damit einhergehenden Änderungen in der Zulassungsordnung für Vertragsärzte lässt sich dieser Tatbestand erklären (Bundesgesetzblatt, 2006).

Weitere Gründe für die gefundenen Verordnungszahlen können folgende Sachverhalte sein:

1. Die Anzahl der an der vertragsärztlichen Versorgung tätigen internistischen Rheumatologen nahm im betrachteten Zeitraum zu: 587 in 2006 vs. 713 in 2012 (GBE des Bundes, 2014).
2. Der Erreichungsgrad der RA-Patienten durch die spezialisierte Versorgung hat sich in den letzten Jahren erhöht: In 2006 waren 64 % von den in der Bevölkerung identifizierten RA-Kranken in rheumatologischer Betreuung (Westhoff et al., 2009). Demgegenüber befanden sich laut einer Untersuchung von Wasmus und Raspe in den Jahren 1985-1988 im Raum Hannover nur 16 % der identifizierten RA-Kranken zum Zeitpunkt der Untersuchung in rheumatologischer Betreuung (Wasmus et al., 1989).
3. Zwischen 2007 und 2012 wurden vier weitere bDMARDs für die RA-Therapie neu zugelassen: Oencia[®] im Jahr 2007 sowie Simponi[®], Cimzia[®] und RoActemra[®] im Jahr 2009. Vorher zugelassen waren Remicade[®] (1999), Enbrel[®] (2000), Kineret[®] (2002), Humira[®] (2003) und MabThera[®] (2006).
4. Die aktuellen Therapieempfehlungen der DGRh fokussieren auf eine möglichst schnelle Erreichung der Therapieziele Remission bzw. Senkung der Krankheitsaktivität durch frühzeitigen Einsatz auch biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe. Laut Therapie-Algorithmus gilt: Wenn sich trotz optimierter MTX-Mono- bzw. sDMARD-Kombinationstherapie keine ausreichende Reduzierung der Krankheitsaktivität einstellt, soll - insbesondere bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren - nach weiteren 3 Monaten ein bDMARD zum Einsatz kommen.
5. Aufgrund ihrer teilweise bestehenden Zulassung für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis lassen sich die auf konstant niedrigem Niveau befindlichen dermatologischen bDMARD-Verordnungen erklären. Ähnliches gilt für die sonstigen Verordner, hierunter fallen vorwiegend gastroenterologische Fachärzte.

Eine grundlegende Frage in der rheumatologischen Versorgungsforschung ist es, welcher Anteil der Erkrankten durch die spezialisierte Versorgung erreicht wird.

Denn bei der Behandlung der RA besteht die Grundannahme, dass zumindest Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie ggf. Therapieanpassungen durch internisti-

sche Rheumatologen erfolgen sollten. Bei gesicherter Diagnose ist die Überwachung und Fortführung der vom Rheumatologen eingeleiteten Therapie durch den Hausarzt möglich, wobei geringstenfalls die einmal jährliche erfolgende Überweisung zum Rheumatologen zur Therapiekontrolle gewährleistet sein sollte.

Die Basis für eine derart vertraglich geregelte kooperative Versorgung wurde durch die Gründung der GmbH „Versorgungslandschaft Rheuma“ im Jahr 2012 geschaffen; an der Erstellung des Vertragsentwurfes waren unter anderem Hausärzterverband - und BDRh-Vorstand beteiligt (BDRh, 2013). Einzelheiten zu dem – möglicherweise wegweisenden, weil sektorenübergreifenden - Vertrag wurden unter Punkt 4.2.1 erörtert.

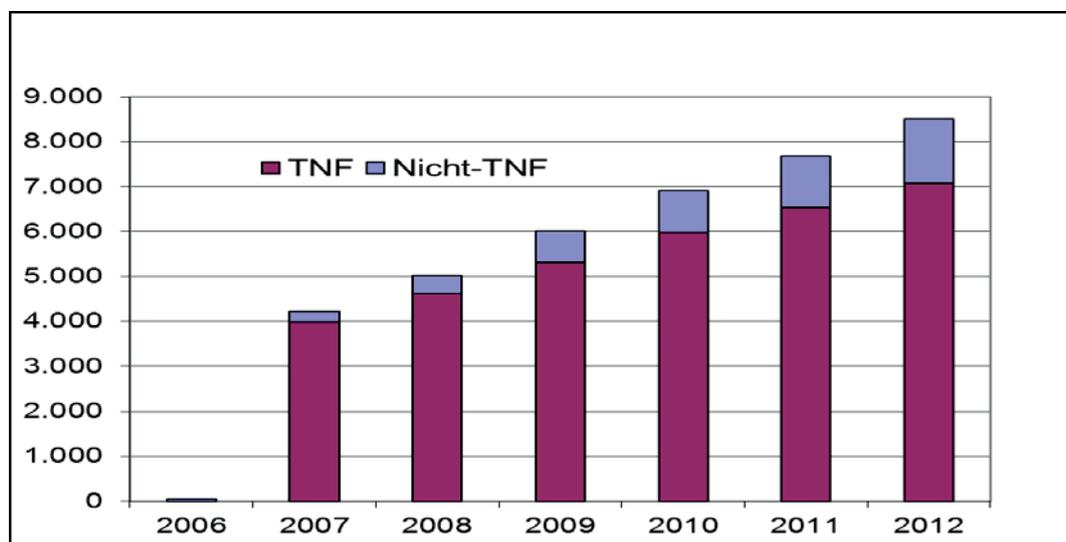
4.8.3.2 TNF-Blocker vs. Nicht-TNF-Blocker: Entwicklung der Patientenzahlen

Seit 2007 ist ein kontinuierlicher Anstieg der Anzahl an RA-Patienten erkennbar, die ein biotechnologisch hergestelltes Basistherapeutikum verordnet bekamen.

Abbildung 12 zeigt darüber hinaus, dass in *beiden* bDMARD-Gruppen eine vergleichbare Zunahme der Patientenzahlen besteht.

Vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Evidenzlage (siehe hierzu Punkt 6.5) ist dies nachvollziehbar: Die bisherigen Studienergebnisse lassen derzeit noch keine klare Aussage zur Überlegenheit eines Wirkstoffes zu. In diesem Zusammenhang mangelt es aktuell noch an Head-to-Head-Vergleichen, in denen ein bDMARD mit einem anderen bDMARD direkt verglichen wird.

Abbildung 12: Entwicklung der Patientenzahlen unter bDMARD-Therapie in den Jahren 2006 bis 2012 unter Differenzierung zwischen TNF- und Nicht-TNF-Blockern

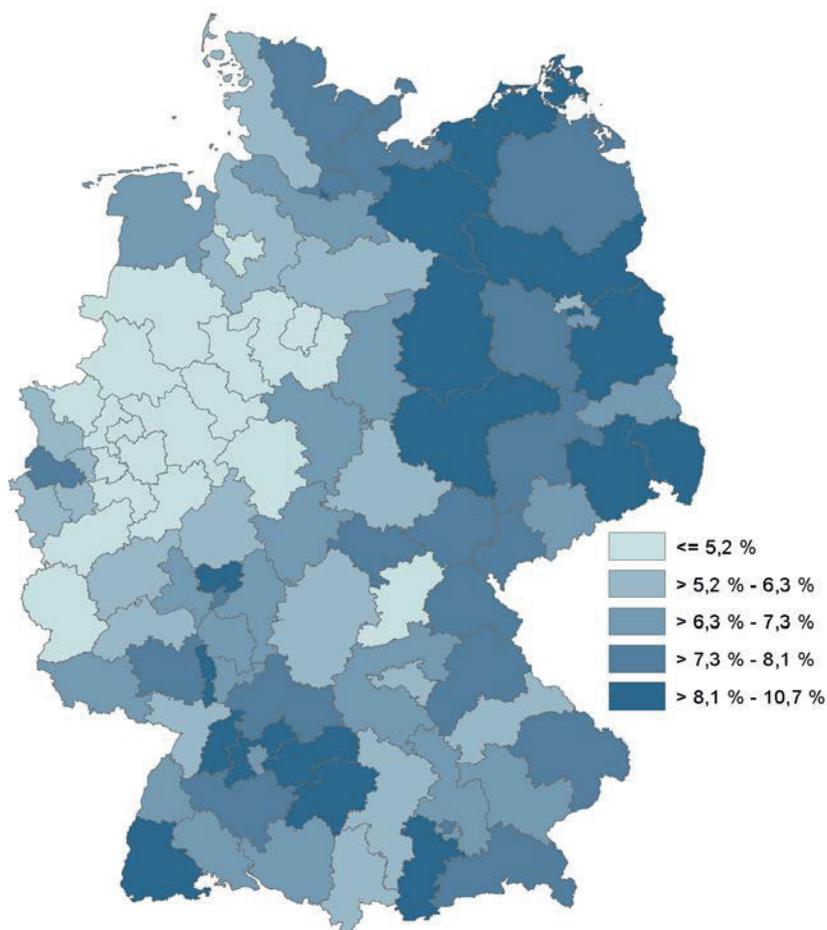


4.8.3.3 Regionalisierte Betrachtung der Verordnungszahlen

Da zahlreiche Instrumente zur Kontrolle der Arzneimittelausgaben auf regionaler Ebene eingesetzt werden, ist dementsprechend auch die regionalisierte Betrachtung von Verordnungszahlen wesentlicher Bestandteil einer differenzierten Darstellung des Versorgungsgeschehens.

Den Anteil an Biologika-Verordnungen für in der BARMER GEK versicherte Patienten mit RA-Diagnose im Jahr 2011 zeigt Abbildung 13. Die Zuordnung der Verordnungen im Bundesgebiet erfolgte über die zweistellige Postleitzahl.

Abbildung 13: Anteil der BARMER GEK Versicherten mit mindestens einer M05/M06-Diagnose und Biologika-Verordnungen bezogen auf das Jahr 2011, nach 2-stelliger PLZ



Auffällig ist, dass insbesondere im Bereich der neuen Bundesländer ein erhöhter Anteil an Biologika-Verordnungen erkennbar ist: Hier erreichen die Verordnungsprävalenzen bei Versicherten mit Rheumatoider Arthritis häufig Werte

über 8 %, während sie in vielen westlichen Bundesländern unter 5 % bzw. zwischen 5 und 6 % liegen. Der Grund für diese regionalen Unterschiede ist nicht eindeutig, wahrscheinlich sind jedoch strukturelle Faktoren maßgeblich für die abweichenden Verordnungszahlen. Bereits im Jahre 1998 hatte das Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) erhebliche Mortalitäts- und auch Morbiditätsunterschiede im Bundesgebiet ermittelt. Insbesondere wurde eine außergewöhnliche Morbiditätsbelastung im Bereich der neuen Bundesländer festgestellt, welche eine weitere Untersuchung in diesem Zusammenhang knapp 10 Jahre später bestätigen sollte (Häussler et al., 1998; Häussler et al., 2007).

Im Gutachten 2014 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen wurde der Aspekt der regionalen Unterschiede hinsichtlich Arzneimittelausgaben und –verbrauch ebenfalls aufgegriffen, wobei Abweichungen grundsätzlich durch „nachfrageseitige“ (demografische, epidemiologische bzw. morbiditätsbedingte Faktoren) sowie „angebotsseitige“ Einflüsse (z. B. die Arztdichte in einer Region) erklärbar seien. In den neuen Bundesländern werden vor allem demografische Entwicklungen und damit verbundene Morbiditätsaspekte als relevante Begründung für die hohen Arzneimittelausgaben angesehen, allein mit dem Anteil älterer Versicherter in einer KV-Region seien höhere Arzneimittelausgaben hingegen nicht zu erklären (SVR, 2014). Darüber hinaus ist der höhere Anteil an Biologika-Verordnungen im Hinblick auf den „angebotsseitigen“ Einfluss einer geringeren Arztdichte im Bereich der neuen Bundesländer zu interpretieren: Vor diesem Hintergrund könnten sich die Patienten bei Erstvorstellung in einem derart fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden, dass zur Einleitung der Basistherapie direkt ein biologisches DMARD gewählt wird, um die schnellstmögliche Reduzierung der Krankheitsaktivität zu erreichen.

Prinzipiell gilt für derartige Untersuchungen, dass Interpretationen von regional differierenden Verordnungszahlen nur mit Vorsicht vorgenommen werden sollten, da die Abweichungen - zumindest teilweise - auch durch unterschiedliche Vorgehensweisen und Empfehlungen einzelner KVen bedingt sein können.

Vorgaben verschiedener KVen im Zusammenhang mit der Verordnung von biosimilaren Wirkstoffen werden im Abschnitt 8.2.3 dargestellt.

4.9 Therapiesicherheit

Im Hinblick auf schwere Infektionen, die durch Immunsuppressiva verursacht werden können, bleibt eine besondere Wachsamkeit bei Patienten unter einer Biologika-Therapie erforderlich.

Im Folgenden soll daher zum einen die Methodik und Zielsetzung der vom DRFZ initiierten Biologika-Langzeitbeobachtung „RABBIT“ kurz dargestellt werden.

Darüber hinaus werden bereits bekannt gewordene Risikoinformationen zu den einzelnen Wirkstoffen aufgezeigt: Pharmazeutische Unternehmer sind gemäß deutschem Arzneimittelgesetz § 11a Absatz 2 verpflichtet, Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie bedeutsam sind, den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen. Die zu diesem Zweck verfassten *Rote-Hand-Briefe* werden in Absprache mit der jeweils zuständigen deutschen Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), verbreitet. Darüber hinaus kann das BfArM in Informationsbriefen auf besonders zu beachtende Maßnahmen bei der Anwendung bestimmter Arzneistoffe hinweisen.

4.9.1 Das RABBIT-Register

Zur Beurteilung der Therapiesicherheit bei rheumatoider Arthritis wurde im Jahr 2001 vom Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen und dem Kompetenznetz Rheuma das deutsche Register zur Langzeitbeobachtung der Biologika-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis initiiert – kurz RABBIT = Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie

RABBIT-Daten zeigen, dass TNF- α -Blocker im Vergleich zu nicht-biologischen DMARDs ein etwa 1.5-fach erhöhtes Risiko für Infektionen bergen. Dieses Risiko kann jedoch nicht isoliert betrachtet werden, sondern ist im Zusammenhang mit vielen weiteren patientenindividuellen Faktoren zu sehen: So sind ältere Patienten stärker infektionsgefährdet als jüngere, Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen eher als sonst weitgehend gesunde, Patienten mit einer hoch aktiven RA eher als Patienten mit einer wenig aktiven RA.

Auch früher durchgemachte schwere Infektionen sowie die Behandlung mit Cortison in höheren Dosen gehen mit einem höheren Risiko für Infektionen einher. Wenn es gelänge, die Krankheitsaktivität nachhaltig zu senken und damit Cortison einzusparen, könnte das Infektionsrisiko unter Biologika sogar niedriger sein als unter konventioneller Therapie mit synthetischen DMARDs. Es zeigte sich auch, dass die Infektionsrate abhängig von der Steroid-Dosis war, mit 3-fach erhöhtem Risiko ab einer Dauerdosis von 10 mg Prednisolon pro Tag. Eine Abnahme des Infektionsrisikos würde resultieren, wenn sich durch die Biologika-Therapie eine Reduktion der Steroid-Dosis und ein Zugewinn an Mobilität erreichen ließe. Aus den RABBIT-Daten wurde darüber hinaus ein Risiko-Score entwickelt, mit dessen Hilfe das individuelle Risiko für einen Patienten berechnet werden kann, unter einem Biologikum oder einer anderen Therapie innerhalb der nächsten zwölf Monate eine schwerwiegende Infektion zu bekommen (Strangfeld et al., 2011; Feldmann, 2012; Dinser, 2012). Benötigen Patienten zusätzlich zu einer Biologika-Behandlung dennoch höhere Corticoid-Dosen, muss die Therapie besonders sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (hohes Alter, bestimmte Komorbiditäten) ist eine derartige Kombination zu vermeiden (Listing et al., 2013).

Ziele von RABBIT

Das wichtigste Ziel von RABBIT ist die Untersuchung der (langfristigen) Sicherheit von Biologika. Hierzu werden alle unerwünschten Ereignisse (Erkrankungen und Operationen), die während der Beobachtung in RABBIT eintreten, erfasst und in regelmäßigen Abständen ausgewertet. Durch die langfristige Beobachtung einer großen Anzahl von Patienten können hierbei auch seltene Ereignisse in den Blick genommen werden.

Ein weiteres Ziel ist die Erforschung der (langfristigen) Wirksamkeit der Therapien. Hierzu werden unterschiedliche Merkmale im Verlauf beobachtet, z.B. die Krankheitsaktivität, die Stärke der Schmerzen und die körperliche Funktionskapazität der Patienten. Wichtig für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist auch, wie häufig Arztbesuche oder Krankenhausbehandlungen notwendig sind und ob es zu vorzeitigen krankheitsbedingten Berentungen kommt.

Methode des RABBIT-Registers

Aus epidemiologischer Sicht ist RABBIT eine prospektive Kohortenstudie. Patienten werden zum Zeitpunkt des Beginns einer Therapie (mit einem biologischen oder nicht-biologischen DMARD) in RABBIT eingeschlossen. Anschließend werden sie für einen bestimmten Zeitraum (mindestens fünf Jahre) beobachtet - ungeachtet des weiteren Therapieverlaufs. Die Dokumentation erfolgt regelmäßig während der normalen Arztbesuche des Patienten. In festgelegten Abständen – anfangs drei Monate, später alle sechs Monate – dokumentiert der Rheumatologe während der Sprechstunde bestimmte Informationen auf einem Erhebungsbogen. Auch der Patient füllt jeweils einen Fragebogen aus. Die Erhebungsbögen für Ärzte enthalten Fragen zur aktuellen Therapie (auch zwischenzeitlich abgesetzte oder wieder aufgenommene Therapien sowie Gründe hierfür), zur Krankheitsaktivität und zu aufgetretenen unerwünschten Ereignissen. Die Erhebungsbögen für Patienten enthalten neben Angaben zur Krankheitsaktivität, Schmerzen, Müdigkeit auch Fragen, welche Berufstätigkeit, Berentung und Rauchverhalten betreffen. Bestimmte Dimensionen der Erkrankung werden mit Standardinstrumenten erfasst; die körperliche Funktionskapazität z.B. mit Hilfe des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH).

Da es sich bei RABBIT um ein nicht-interventionelles Studiendesign handelt, werden folglich keine Therapieentscheidungen beeinflusst oder zusätzliche Behandlungsmaßnahmen veranlasst. Entscheidend für die Aussagekraft des Registers ist, dass Patienten die Beobachtung nicht vorzeitig abbrechen - auch nicht bei Beendigung oder Wechsel der Therapie. Die Ergebnisse sind fraglos umso verlässlicher, je mehr Patienten über mindestens fünf oder besser zehn Jahre beobachtet werden können.

Tabelle 6: Patienten-Rekrutierung RABBIT (DRFZ, Stand: 03. März 2014), eingeschlossene Patienten: 12.439

Adalimumab (Humira®)	2443
Abatacept (Orencia®)	405
Anakinra (Kineret®)	89
Certolizumab (Cimzia®)	343
Etanercept (Enbrel®)	2282

Golimumab (Simponi[®])	236
Infliximab (Remicade[®])	749
Rituximab (MabThera[®])	1292
Tocilizumab (RoActemra[®])	722
Kontrollen	3878

4.9.2 Pharmakovigilanz: Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe

Das Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland sieht vor, dass nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei seiner Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Dies bezieht sich auf alle in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel. Über bekannt gewordene und mit der Arzneimittel-Anwendung verbundene Neben- und Wechselwirkungen informiert die Abteilung Pharmakovigilanz des BfArM laufend. Wenn die Bewertung von Arzneimittelrisiken ergibt, dass der Zulassungsstatus von Arzneimitteln dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst werden muss, koordiniert die Abteilung notwendige Maßnahmen zur Gefahrenabwehr.

Insbesondere für „neue“ Arzneimittel – erst seit 1999 sind bDMARDs zur RA-Behandlung in Deutschland zugelassen – gilt, dass seltene oder sehr seltene unerwünschte Wirkungen bzw. Interaktionen im Rahmen der durchgeführten klinischen Prüfungen üblicherweise nicht erkannt werden können.

Aus diesem Grund soll die folgende Übersicht bisher gemeldeter Arzneimittelrisiken bzw. –informationen den Abschnitt Therapiesicherheit an dieser Stelle beschließen.

Im Rahmen der Literaturrecherche unter Punkt 6.5 wird der Aspekt – bezogen auf die biotechnologisch hergestellten Wirkstoffe – noch einmal aufgegriffen.

Aufgeführt werden nachfolgend aus Gründen der Übersichtlichkeit ausschließlich Meldungen, welche sich auf die zur RA-Behandlung zugelassenen s- und bDMARDs beziehen. Auf den Einschluss der großen Gruppe der NSAR sowie der Glucocorticoide mit ihrem weiten Zulassungsspektrum wird an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 7: bDMARDs - Rote-Hand-Briefe

Wirkstoff	Datum der Meldung	Berichtetes Arzneimittelrisiko	Zu treffende Maßnahmen
Infliximab	Juni 2006	<p>Seit der Zulassung im Jahre 1998 wurden unter der Therapie mit Infliximab sechs Fälle von <u>hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen</u> (HSTCL) bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben.</p> <p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Infliximab behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines HSTCL besteht.</p>	<p>Das klinische Bild eines HSTCL ist in der Regel durch eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie, eine ausgeprägte Beteiligung des Knochenmarks und eine Zytopenie (meist Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Die Patienten können eine Symptomatik wie bei einem B-Zell-Lymphom zeigen (Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß). Eine Überweisung an einen Spezialisten zur weiteren Untersuchung und Behandlung ist bei derartigen Symptomen dringend angezeigt.</p>
Adalimumab	Juli 2008	<p>Der Hersteller berichtet in einem Rote-Hand-Brief über drei Fälle von <u>hepatosplenalem T-Zell-Lymphom</u> (HSTCL), die unter der Behandlung mit Adalimumab aufgetreten sind.</p> <p>Das HSTCL ist eine seltene und aggressive Form des Non-Hodgkin-Lymphoms mit schlechter Prognose.</p>	<p>Ein HSTCL sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient unter Adalimumab-Therapie Lymphomsymptome und/oder eine Hepatosplenomegalie entwickelt, sowohl ohne als auch mit peripherer Lymphadenopathie oder signifikanter Lymphozytose im peripheren Blut. Falls klinisch indiziert, sollte eine Überweisung an einen Spezialisten zur weiteren Untersuchung und Behandlung erfolgen.</p>
Rituximab	November 2008	<p>Der Hersteller weist in einem Rote-Hand-Brief auf Fälle von progressiver multifokaler <u>Leukenzephalopathie</u> (PML) hin, die im Zusammenhang mit Anwendung von Rituximab bei Autoimmunerkrankungen einschließlich der rheumatoiden Arthritis aufgetreten sind.</p> <p>Die PML ist eine seltene, progressive Erkrankung, die zu einer Entmarkung im Zentralen Nervensystem führt, welche in der Regel tödlich verläuft oder zu einer schweren Behinderung führt.</p>	<p>Der Arzt sollte auf erste Anzeichen und Symptome achten, die auf eine PML hindeuten (u.a. Sehstörungen, motorische Dysfunktion und Denkstörungen).</p> <p>Weitere Anzeichen sind Gefühlsstörungen, Vertigo und Krampfanfälle. Wenn ein Patient diese Symptome entwickelt, muss die weitere Anwendung von Rituximab eingestellt werden, bis die Diagnose PML ausgeschlossen worden ist.</p>

		<p>PML wird durch die Aktivierung des JC-Virus ausgelöst, eines Polyomavirus, mit welchem bis zu 80 % aller gesunden Erwachsenen latent infiziert sind. Normalerweise bleibt die JC-Virus-Infektion latent und verursacht typischerweise nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem eine PML. Welche Faktoren zur Aktivierung der latenten Infektion führen, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden.</p>	
Tocilizumab	Dezember 2010	<p>Vor dem Hintergrund eines Falls einer <u>Anaphylaxie</u> mit tödlichem Ausgang bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis, die mit Tocilizumab behandelt wurde, informiert der Hersteller über notwendige Sicherheitsmaßnahmen.</p>	<p>Bei allen Patienten muss während und nach der Verabreichung von Tocilizumab aufmerksam auf Zeichen einer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie geachtet werden. Medizinische Behandlungsmöglichkeiten einer anaphylaktischen Reaktion müssen zum sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen.</p> <p>Wenn eine Anaphylaxie oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion / schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftritt, müssen die Gabe von Tocilizumab umgehend abgebrochen und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.</p> <p>Der Wirkstoff ist in solchen Fällen dauerhaft abzusetzen.</p>
Rituximab	April 2013	<p>Der Hersteller berichtet, dass bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter Rituximab <u>sehr seltene schwere Hautreaktionen</u> wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) aufgetreten sind. Ein Fall verlief tödlich. Schwere bullöse Hautreaktionen einschließlich TEN wurden auch bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen berichtet.</p> <p>Die Fälle bei Patienten mit Autoimmunerkrankung wurden sowohl bei Erstanwendung als auch bei späteren Infusionen berichtet.</p>	<p>Wenn unter Rituximab schwere Hautreaktionen auftreten, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.</p>

		Einige Fälle traten am Tag der Anwendung oder innerhalb weniger Tage danach auf, andere einige Wochen oder bis zu vier Monate nach der Anwendung.	
Rituximab	November 2013	In Verbindung mit Rituximab traten in der klinischen Praxis in onkologischen Indikationen und bei rheumatoider Arthritis Fälle einer <u>Hepatitis-B-Reaktivierung</u> auf. Diese Fälle schließen Berichte von fulminanter Hepatitis ein, manche mit tödlichem Ausgang.	Es wird bei allen Patienten (nicht nur bei Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion) in allen Indikationen vor Behandlungsbeginn mit MabThera ein HBV-Screening empfohlen. Jeder Patient mit einer positiven HBV-Serologie soll vor Behandlungsbeginn mit MabThera an einen Spezialisten für Lebererkrankungen überwiesen werden. Diese Patienten sollten während der Behandlung überwacht werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Tabelle 8: BfArM-Informationsbrief zum Wirkstoff Methotrexat

Wirkstoff	Datum der Meldung	Berichtetes Arzneimittelrisiko	Zu treffende Maßnahmen
Methotrexat	31.08.2009	<p>Methotrexat wird sowohl in der Therapie von neoplastischen Erkrankungen als auch bei dermatologischen und rheumatologischen Erkrankungen angewendet.</p> <p>In dem Maße, wie die Anwendung für die unterschiedlichen Indikationen für MTX ausgeweitet wurde, häuften sich auch Berichte über versehentliche <u>Überdosierungen</u>.</p> <p>Die Mehrzahl dieser Überdosierungen betreffen eine versehentlich tägliche statt einer wöchentlichen Anwendung der Dosis bei rheumatischen und dermatologischen Erkrankungen. Überwiegend beschrieben werden schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. Neutropenien, Sepsis), einschließlich Todesfälle.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Verlaufs einer Überdosierung ist bei älteren Patienten höher als in anderen Altersgruppen.</p>	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte hiermit auf die große Bedeutung einer korrekten indikationsabhängigen Dosierung und Anwendung von Methotrexat hinweisen und bittet darum, die Dosierungsanleitungen für MTX-haltige Arzneimittel genau zu beachten.

Für die Wirkstoffe Anakinra, Abatacept, Certolizumab, Etanercept und Golimumab sowie andere sDMARDS außer MTX existieren zum Zeitpunkt der Suche keine Risikoinformationen (Stand 19.11.2014).

5. Zwischenfazit

Die Wirkprinzipien der krankheitsmodifizierenden Antirheumatika wurden in Punkt 4.5.3 beschrieben. Sie greifen in den Pathomechanismus der RA ein und können auf diese Weise die Krankheitsprogression verzögern - im Optimalfall wird eine Remission erreicht. Die Langzeitprognose für die Patienten lässt sich folglich durch den frühzeitigen Einsatz von DMARDs entscheidend verbessern.

Dennoch wird in der Regel zu spät behandelt – das "window of opportunity" (definiert als Behandlungs-Beginn < 3 Monate nach Symptombeginn) bleibt zu oft ungenutzt. Auf rund 80% der Patienten in Deutschland mit Verdacht auf eine RA trifft dies zu. Verlängert man die Periode des window of opportunity auf ≤ 6 Monate, so waren es bei den RA-Verdachtspatienten ebenfalls nur 39%, die rechtzeitig den internistischen Rheumatologen in der Praxis erreichten (Westhoff et al., 2010).

Eine weitere wichtige Komponente im Rahmen der RA-Therapie sind die nicht-medikamentösen Interventionen. Auf diesen lag bei der Erstellung der Arbeit nicht der Fokus, dennoch sollten sie nicht außer Acht gelassen werden: Schonung und Ruhe haben mehr negative als positive Folgen für die meisten Patienten mit RA (Mayoux Benhamou, 2007) und können zu zunehmender Schwäche und funktioneller Beeinträchtigung führen. Die psychische Belastung der Erkrankung kann bei an RA erkrankten Patienten die Entwicklung von Ängsten, depressiven Verstimmungen und Gefühlen der Hilflosigkeit befördern. In der Folge wird sogar die Erledigung alltäglicher Aufgaben oder die Teilnahme an sozialen Aktivitäten zunehmend erschwert. Psychische Unterstützung kann dabei helfen, derartige Beeinträchtigungen zu verringern (Knittle et al., 2010). Weitere Forschungsarbeit ist in diesem Zusammenhang notwendig, um das für den Patienten individuell optimale Therapieregime zu finden; letzteres ist laut Metsios und Kollegen unabdingbar für eine längerfristige Therapieadhärenz (Metsios et al., 2008).

Um die Entwicklung im Versorgungsgeschehen von RA-Patienten darzustellen, soll anhand einer systematischen Literaturrecherche untersucht werden, ob sich durch Analyse von Quantität und Qualität der gefundenen Treffer auf gezielt ausgewählte Suchanfragen Trends bzw. Hinweise auf Zustände einer Fehl-, Über- und/oder Unterversorgung erkennen lassen. Dafür wird im Kontext rheumatologische Versorgungsforschung eine breit gewählte Suchstrategie gewählt (siehe Erläuterungen in Punkt 6).

Die Recherche im Hinblick auf die Pharmakotherapie geschieht insbesondere vor folgendem Hintergrund: Im Zeitraum von 1999 bis 2009 erhielten in Deutschland insgesamt neun biotechnologisch hergestellte Basistherapeutika die Zulassung für die Indikation RA. Der resultierende Gewinn einer hochwirksamen zielgerichteten Therapie steht dabei aufgrund seiner ausgeprägten - und therapeutisch erwünschten - immunsuppressiven Wirkung dem Risiko schwerer Nebenwirkungen gegenüber. Während die konventionellen DMARDs schon jahrzehntelang für die Basistherapie zur Verfügung stehen und die Kenntnisse über deren langfristiges Nutzen-Risiko-Verhältnis dementsprechend zahlreich sind, kann eine Beurteilung der aktuell zugelassenen bDMARDs bezogen auf deren Effektivität und Sicherheit auf lange Sicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt erst ansatzweise erfolgen. Eine Übersicht zur aktuellen Evidenzlage biologischer DMARDs soll dieses Problem aufgreifen und ferner eine Gegenüberstellung der gegenwärtig zugelassenen Wirkstoffe ermöglichen

Die Extraktion mit anschließendem Vergleich von Leitlinienempfehlungen zu ausgewählten Versorgungsaspekten im Rahmen der RA-Therapie soll das folgende Kapitel beschließen.

6. Systematische Literaturrecherche

6.1 Fragestellungen

Kontext Versorgungsforschung:

Ausgangspunkt für die Literaturrecherche in diesem Kontext bildet folgende Fragestellung: Lassen sich auf eine bewusst breit angelegte Suchanfrage innerhalb des Gebiets Versorgungsforschung im Fachbereich Rheumatologie durch Analyse der Suchergebnisse – bezogen auf deren Anzahl und Inhalt – Trends im Versorgungsgeschehen erkennen? Zur Beantwortung wird zunächst die umfassendste frei zugängliche biomedizinische Literaturdatenbank MEDLINE herangezogen; darüber hinaus wird direkt nach Veröffentlichungen gesucht, die zu dieser Thematik in den letzten Jahren in der Zeitschrift für Rheumatologie erschienen sind. Letztere ist ein international angesehenes Publikationsorgan, das der Fortbildung von niedergelassenen und in der Klinik tätigen Rheumatologen dient. Die Zeitschrift widmet sich allen Aspekten der klinischen Rheumatologie, der Therapie rheumatischer Erkrankungen sowie der rheumatologischen Grundlagenforschung.

Die Fragestellung in diesem Kontext wurde aufgrund der besonderen Relevanz dieses Forschungszweigs ausgewählt: Er unterstützt die klinische Entscheidungsfindung, ermöglicht die Bewertung der Versorgungsqualität und vermag gleichzeitig, die Reichweite rheumatologischer Versorgungsangebote anzuzeigen. Es interessiert, welche Aspekte dieses komplexen Forschungsgebietes in den letzten Jahren (besonders häufig) untersucht wurden, zu welchen Ergebnissen die Untersuchungen kamen und was daraus an Handlungsempfehlungen für die Praxis in der rheumatologischen Versorgung abzuleiten ist. Und: Welche Fragestellungen waren hingegen weniger häufig Gegenstand der Untersuchungen und sollten daher in zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden?

Die Suchergebnisse werden anschließend nach ihren thematischen Schwerpunkten sortiert und ausgewertet.

Evidenzlage bDMARDs:

Die Recherche in diesem Kontext geschieht insbesondere vor folgendem Hintergrund: Im Zeitraum von 1999 bis 2009 erhielten in Deutschland insgesamt neun biotechnologisch hergestellte Basistherapeutika die Zulassung für die Indikation RA. Der resultie-

rende Gewinn einer hochwirksamen zielgerichteten Therapie steht dabei aufgrund seiner ausgeprägten - und therapeutisch erwünschten - immunsuppressiven Wirkung dem Risiko schwerer Nebenwirkungen gegenüber. Während die konventionellen DMARDs schon jahrzehntelang für die Basistherapie zur Verfügung stehen und die Kenntnisse über deren langfristiges Nutzen-Risiko-Verhältnis dementsprechend zahlreich sind, kann eine Beurteilung der aktuell zugelassenen bDMARDs bezogen auf deren Effektivität und Sicherheit auf lange Sicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt erst ansatzweise erfolgen.

Eine Übersicht zur aktuellen Evidenzlage biologischer DMARDs soll dieses Problem aufgreifen und ferner eine Gegenüberstellung der gegenwärtig zugelassenen Wirkstoffe ermöglichen. Daher wird nach randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien gesucht, welche zum Ziel haben, sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit der Wirkstoffe im Rahmen der RA-Therapie zu ermitteln. Resultieren soll eine Übersicht der aktuellen Studienlage bezogen auf die zugelassenen bDMARDs einschließlich Darstellung von Intervention, betrachtetem Outcome und Studienergebnis. Für die Suche nach relevanten Studien werden verschiedene Quellen herangezogen: Die Literaturdatenbanken MEDLINE und das Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie das amerikanische Register ClinicalTrials.gov. Letzteres ist das größte und bekannteste öffentliche Register klinischer Studien. Es wird geführt von der National Library of Medicine (NLM) und den National Institutes of Health (NIH).

Leitlinienrecherche

Im Rahmen der Leitlinienrecherche sollen grundlegende Therapieempfehlungen zu ausgewählten Versorgungsaspekten im Rahmen der RA-Therapie extrahiert und verglichen werden. Hierzu werden die Literaturdatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) sowie des Guidelines International Network (G-I-N) verwendet. Daneben wird direkt bei anderen europäischen und internationalen Institutionen (wie beispielsweise dem britischen NICE, dem Fachverband der europäischen Rheumatologen EULAR, der kanadischen CRA und der amerikanischen ACR) sowie über eine gezielte Suchanfrage in Pubmed nach Leitlinien gesucht. In erster Linie werden die Empfehlungen bezogen auf die medikamentösen Strategien (Grundsätze, Eskalation, Deeskalation) betrachtet; zusätzlich sollen aber auch die Empfehlungen zu nicht-medikamentösen Interventionen – sofern diese exis-

tieren – aufgezeigt werden. Weiterhin wird in den Leitlinien gezielt nach Empfehlungen gesucht, welche sich mit der Koordination der Versorgungsstrukturen im Rahmen der RA-Therapie befassen; dieser Aspekt bezieht sich nicht allein auf die Kooperation zwischen Hausarzt und Rheumatologe, sondern berücksichtigt zunehmend auch Vertreter anderer Fachdisziplinen. Letzteres bestätigt sich in vielen Fällen bereits durch die von den Leitlinienautoren genannten Adressaten der Leitlinie. Ob und in welchem Maße der Patient in die Therapiegestaltung integriert werden soll – also inwiefern der Prozess einer „shared decision“ umzusetzen ist – dieser Aspekt gerät vor dem Hintergrund der zahlreicher werdenden Informationsangebote für Patienten spürbar in den Fokus. Empfehlungen hierzu – das zeigen die Ergebnisse der Leitlinienrecherche eindeutig – sind vor allem in den Dokumenten neueren Datums zu finden.

Im Anschluss an die im jeweiligen Kontext durchgeführten Literaturrecherchen sollen die Untersuchungsergebnisse mit den extrahierten Leitlinienempfehlungen verglichen werden. Diese Gegenüberstellung fokussiert insbesondere auf die Ermittlung etwaig bestehende Diskrepanzen zwischen der Versorgungsrealität auf der einen Seite und von den Fachgesellschaften konkret ausgesprochenen Empfehlungen andererseits. Bei der Betrachtung von nicht wenigen Versorgungsaspekten wurden diesbezüglich „Lücken“ offenbar, die am Ende dieses Abschnitts der Arbeit diskutiert werden.

6.2 Verwendete Datenbanken

6.2.1 Bibliografische Datenbank: MEDLINE (www.pubmed.gov)

Für die Literaturrecherche wird unter anderem die Online-Datenbank „PubMed“ benutzt. Diese medizinisch-bibliographische Datenbank ist ein Dienst der „United States National Library of Medicine“ (NLM), der weltgrößten medizinischen Bibliothek. Seit 1879 gibt die NLM den „Index Medicus“ heraus, eine Fachbibliografie, die medizinische Artikel und Bücher katalogisiert. Die letzte gedruckte Ausgabe erschien im Dezember 2004. Seit 1966 gibt es eine elektronische Fassung des „Index Medicus“ unter der Bezeichnung „Medline“. Diese ist über den Online-Dienst PubMed im Internet frei zugänglich. Verzeichnet sind etwa 6.000 Zeitschriften. Diese umfassen vor allem die rein medizinischen Fachschriften, aber auch zahnmedizinische, biomedizinische, bioethische sowie Pflegefachzeitschriften. Jährlich wächst „PubMed“ um rund 500.000

Dokumente; zurzeit erfasst die Datenbank ca. 16 Millionen biomedizinische Veröffentlichungen. Die Aktualisierung erfolgt täglich, viele Artikel sind über entsprechende Links frei oder gegen ein Entgelt im Volltext verfügbar. Es werden vorwiegend Publikationen von dem Jahr 1950 bis zur Gegenwart erfasst. Ca. 15.000 Erscheinungen sind aus der Zeit vor 1950 (Falagas et al., 2008).

Bei den im Rahmen der Suchanfrage benutzten Medical Subject Headings (MeSH) handelt es sich um ein kontrolliertes Vokabular, das die NML erstellt und jährlich aktualisiert. Er wird zur Katalogisierung der Buch- und Medienbestände sowie der Indexierung von Artikeln in PubMed benutzt (NLM, 2014).

Durch Anwendung der Booleschen Operatoren sind präzisere Suchanfragen möglich, sie dienen der Verknüpfung von Suchbegriffen:

AND d.h., die Suchbegriffe müssen im selben Dokument vorkommen

OR d.h., die Suchbegriffe können im selben Dokument oder einzeln vorkommen

NOT d.h., die Suchbegriffe dürfen nicht im Dokument vorkommen

Der UND-Operator bildet eine Schnittmenge und reduziert die Anzahl der Suchergebnisse.

Der ODER-Operator erhöht die Anzahl der Suchergebnisse (Verwendung im Umgang mit Synonymen und bei verschiedenen Schreibweisen eines Begriffes).

Der NICHT-Operator reduziert die Anzahl der Suchergebnisse und hilft somit, ein Thema stärker einzugrenzen. Dieser Operator dient bei den folgenden Suchanfragen dazu, die Ergebnisse auf die RA-Erkrankung im Erwachsenenalter einzugrenzen.

6.2.2 Cochrane Central Register of Controlled Trials (über www.dimdi.de)

Das Cochrane Central Register of Controlled Trials („Central“) ist ein Verzeichnis kontrollierter klinischer Studien. Zusätzlich zu Verweisen auf Studien aus MEDLINE und ähnlichen bibliografischen Datenbanken lassen sich hier auch Studien recherchieren, die im Rahmen einer international angelegten Handsuche von Zeitschriften, Konferenzberichten und anderen Quellen gefunden wurden. Central bildet gegenwärtig die umfassendste Literaturlbasis für die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten. Über die Homepage des DIMDI ist der – kostenfreie - Recherche-Einstieg möglich (DIMDI, 2014).

6.2.3 ClinicalTrials.gov

Das größte und bekannteste öffentlich zugängliche Register klinischer Studien ist das amerikanische Register ClinicalTrials.gov, das von den National Institutes of Health (NIH) geführt wird. Die Informationen werden vom Sponsor oder dem Leiter der klinischen Studie zur Verfügung gestellt und kontinuierlich aktualisiert; die Einstellung einer Studie auf die Seite erfolgt in der Regel direkt zu Studienbeginn.

Die Durchführung der in der Datenbank gelisteten Studien kann aktuell in allen 50 US-Bundesstaaten sowie 187 Ländern weltweit stattfinden, wobei die Zahl der jedes Jahr registrierten Studien über die Zeit eine deutliche Zunahme verzeichnen kann. Hintergrund ist die zunehmende Anzahl gesetzlicher Vorgaben, welche die Durchführenden klinischer Studien - zumindest im Falle von Arzneimittelstudien - noch vor dem Studienstart zur Registrierung ihrer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register verpflichten (FDA, 2007).

Im Register verzeichnet sind diverse Eckdaten zu den registrierten Studien wie die Ziele bzw. die zu überprüfende Hypothese, das Studiendesign, die Intervention, statistische Auswertemethoden, Ein- und Ausschlusskriterien für die teilnehmenden Probanden, zu erhebende Messwerte (i.d.R. Standardlabor sowie ggf. spezielle Messwerte), die Visitenplanung sowie Abbruchkriterien für Studienteilnehmer (U.S. NIH, 2014).

Leitliniendatenbanken: Siehe Punkt 6.6.2

6.3 Informationsbeschaffung

6.3.1 Zusammenfassung der Suchstrategien

Übersetzung der Fragestellungen in geeignete Suchterme:

Gesucht wurde im Kontext Versorgungsforschung in der Literaturdatenbank MEDLINE nach Publikationen, die sich mit der Erkrankung „Rheumatoide Arthritis“ im Zusammenhang mit dem Schlagwort „Versorgungsforschung“ (MESH-Terms) beschäftigen.

Im Kontext medikamentöse Therapie werden neben MEDLINE weitere Datenbanken verwendet, um geeignete Literatur für die Beantwortung der eingangs definierten Fragestellung ausfindig zu machen; die Suchstrategien sowie die Auswahl der Suchterme werden in Punkt 6.5.1 detailliert erläutert.

In allen Fällen wurden die Suchanfragen – sofern möglich - durch Anwendung des Booleschen Operators NOT auf die RA im Erwachsenenalter eingegrenzt: Artikel, die sich auf den MESH-Begriff (systemische) juvenile Arthritis beziehen, werden auf diese Weise ausgeschleust; in der Datenbank ClinicalTrials.gov wurde zu diesem Zweck die Eingrenzung auf die Altersgruppe „Adult, Senior“ gewählt. Im Rahmen der Leitlinienrecherche konnte die Abgrenzung von adulter RA gegenüber anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (siehe auch Punkt 3.4.3) in den meisten Fällen durch ein Screening der Titel erfolgen.

Um die Übertragbarkeit auf sowie die Relevanz für die nationale Kranken- und Gesundheitsversorgung unter den aktuellen Rahmenbedingungen zu gewährleisten, wird zur Beantwortung aller Fragestellungen der Veröffentlichungszeitraum der Publikationen eingegrenzt: Im Kontext Versorgungsforschung werden die Untersuchungen der vergangenen 10 Jahre betrachtet, im Kontext medikamentöse Therapie wird vor dem Hintergrund der jeweiligen Arzneimittelzulassungen ein Zeitraum von 20 Jahren gewählt.

Testen der Suchstrategie: Bevor die Auswertung erfolgte, wurden verschiedene Suchstrategien getestet. Dies erfolgte durch den Einsatz weiterer/abweichender Suchbegrenzungen:

- Kontext Versorgungsforschung: Auswahl bestimmter Subheadings (siehe Screenshot), Begrenzung auf Volltext-Artikel

Ergebnis: Um keine relevanten Treffer zu übersehen wurde die Einschränkung auf bestimmte Subheadings nicht vorgenommen. Begründung: Dieses fachübergreifende Forschungsgebiet zeichnet sich durch seine interprofessionelle und multidisziplinäre Orientierung aus; Eingrenzungen auf bestimmte Aspekte des zugrunde liegenden Mesh-Terms würden das Spektrum der Suchergebnisse verengen. Gleiches gilt für die Begrenzung auf Volltext-Artikel. Im Gegenzug ist es notwendig, anschließend sämtliche Treffer nach definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien zu sortieren (siehe Tabelle).

Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche im Kontext rheumatologische Versorgungsforschung

Kriterien	Einschluss	Ausschluss
Thema	<p><u>E1: „Kommunikation – Dokumentation - Information“:</u> Analyse von Methoden zur Erfassung und Dokumentation von Krankheitsverläufen, Evaluierung von Maßnahmen zur Patientenschulung, Möglichkeiten zur Einbeziehung der Patientensicht in die Therapiegestaltung und Verbesserung der Adhärenz</p> <p><u>E2: „T2T-Empfehlungen: Theorie vs. Praxis“</u> (definiert durch folgende Fragestellung): Inwiefern gelingt die Umsetzung der T2T-Empfehlungen in der rheumatologischen Praxis?</p> <p><u>E3: „Reichweite“ der rheumatologischen Versorgung</u> (definiert durch folgende Fragestellung): Wie gut werden RA-Patienten durch die <i>spezialisierte</i> Versorgung erreicht?</p>	<p>A1: Untersuchung von operativen Verfahren</p> <p>A2: Bewertung technischer Untersuchungsmethoden / diagnostischer Verfahren (Labor und Bildgebung)</p> <p>A3: Statistisch/mathematische Konzeption von Versorgungs-Studien</p> <p>A4: Gesundheitspolitik*</p> <p>A5: „comparative effectiveness“: Vergleichende Untersuchungen verschiedener Therapie-Strategien sind unbenommen von hoher Relevanz für die klinische Entscheidungsfindung; da dieser Aspekt jedoch detailliert in den Abschnitten 4.7 sowie 6.5 und 6.6.3.4 behandelt wird, erfolgt im Kontext dieser Recherche ein Ausschluss von entsprechenden Publikationen</p>
Setting	E4: Ambulant-ärztliche Versorgung	A5: Stationärer Bereich

Studienmethodik	E5: Klare Beschreibung der Fragestellung, deren Relevanz für / Übertragbarkeit auf die nationale Kranken- und Gesundheitsversorgung unter aktuellen Rahmenbedingungen gegeben ist	A6: E5 nicht erfüllt
-----------------	---	----------------------

* Gegenstand der Versorgungsforschung ist die Kranken- und Gesundheitsversorgung. Andere Faktoren wie intermediäre Institutionen (Krankenkassen, Ärzteverbände usw.) und die nationale Gesundheitspolitik, welche diese Versorgung langfristig mitprägen, sind nicht direkt Gegenstand der Forschung. Sie gehen jedoch als Rahmenbedingungen der konkreten Krankenversorgung in wissenschaftliche Untersuchungen ein. Die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss wird im Einzelfall getroffen.

- Kontext medikamentöse Therapie:
Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in Punkt 6.5.1 aufgeführt

- Leitlinienrecherche:
Die grundlegenden und spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien werden in Punkt 6.6.3 aufgeführt

Durchführung der Suche

Im Kontext Versorgungsforschung: 15.10.2014

Zur Evidenzlage der gegenwärtig zugelassenen bDMARDs: 01.11. und 02.11.2014

Leitlinienrecherche: November 2014

Aufbereitung der Ergebnisse:

(grundlegendes Vorgehen, Details finden sich in den jeweiligen Abschnitten)

- Sichtung der identifizierten Abstracts: Die Treffer wurden im ersten Schritt quantitativ erfasst. Anschließend erfolgte eine Sichtung der Abstracts, um die Suchergebnisse qualitativ weiter einzugrenzen und eine sinnvolle Aufbereitung der Rechercheergebnisse vornehmen zu können.
- Ein- und Ausschluss: Die Ein- und Ausschlusskriterien, welche im jeweiligen Suchkontext angewendet wurden, sind in Übersichtstabellen dargestellt.
- Sichtung der Volltexte im Falle der eingeschlossenen Abstracts
- Gruppierung der eingeschlossenen Vollpublikationen: Nach Art der Intervention, betrachtetem Outcome und Ergebnis bzw. – im Rahmen der Leitlinienrecherche – nach vordefinierten Versorgungsaspekten.

Abschließende Zusammenfassung:

Interpretation und Diskussion der Suchresultate bzw. - im Rahmen der Leitlinienrecherche - Extraktion und Vergleich der Empfehlungen geordnet nach Versorgungsaspekten

6.4 Recherche im Kontext Versorgungsforschung

Es wurde folgender Suchterm benutzt:

"Health Services Research"[Mesh] AND ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] NOT ("Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile"[Supplementary Concept] OR "Arthritis, Juvenile"[Mesh])) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("last 10 years"[PDate] AND Humans[Mesh])

Die Suche berücksichtigt demnach alle Artikel, die den MESH-Begriffen „Health Services Research“ und „Arthritis, Rheumatoid“ zugeordnet werden. Ausgeschlossen ist durch den Booleschen Operator NOT die Sonderform der juvenilen Arthritis. Darüber hinaus erfolgte eine Eingrenzung der Suche bzgl. der Sprache. Da eine erste Analyse der Suchergebnisse nur bei Artikeln möglich ist, die über einen Abstract verfügen, wurde die Suchanfrage diesbezüglich begrenzt. Die Beschränkung auf zugleich im Volltext verfügbare Artikel birgt die Gefahr, dass relevante Treffer übersehen werde (siehe Suchstrategie). Aus diesem Grund wurde auch darauf verzichtet, den Mesh-Term durch Auswahl der verfügbaren Subheadings einzugrenzen. Die Suche wurde auf Publikationen beschränkt, die innerhalb der letzten 10 Jahre erschienen sind.

Abbildung 14: Screenshot des PubMed-Eintrags zum Mesh-Term “Health Services Research”

Health Services Research

The integration of epidemiologic, sociological, economic, and other analytic sciences in the study of health services. Health services research is usually concerned with relationships between need, demand, supply, use, and outcome of health services. The aim of the research is evaluation, particularly in terms of structure, process, output, and outcome. (From Last, Dictionary of Epidemiology, 2d ed)
Year introduced: 1980

PubMed search builder options

[Subheadings:](#)

<input type="checkbox"/> classification	<input type="checkbox"/> legislation and jurisprudence	<input type="checkbox"/> statistics and numerical data
<input type="checkbox"/> economics	<input type="checkbox"/> manpower	<input type="checkbox"/> supply and distribution
<input type="checkbox"/> ethics	<input type="checkbox"/> methods	<input type="checkbox"/> trends
<input type="checkbox"/> history	<input type="checkbox"/> organization and administration	<input type="checkbox"/> utilization
<input type="checkbox"/> instrumentation	<input type="checkbox"/> standards	

Restrict to MeSH Major Topic.
 Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy.

Tree Number(s): H01.770.644.145.360, N03.349.380, N05.425

Entry Terms:

- Health Services Evaluation
- Evaluation, Health Services
- Evaluations, Health Services
- Health Services Evaluations
- Healthcare Research
- Research, Healthcare
- Research, Health Services
- Research, Medical Care
- Health Care Research
- Research, Health Care
- Medical Care Research
- Action Research
- Research, Action

PubMed search builder

Add to search builder | AND | Search PubMed

Related information

- PubMed
- PubMed - Major Topic
- Clinical Queries
- NLM MeSH Browser

Recent Activity

- Health Services Research MeSH
- health services research (1) MeSH
- Navarro-Millan I[auth] AND ((English[lang] OR German[lang] PubMed
- Newest clinical trial results with anti-TNF and non-anti-TNF biolo PubMed
- Newest clinical trial results with antitumor necrosis factor and PubMed

"health services research"[MeSH Terms] OR health services

6.4.1 Ergebnisse

Der oben gezeigte allgemeine Suchterm ergab 110 Treffer.

Die Sortierung der eingeschlossenen Publikationen nach inhaltlichen Aspekten wurde in Anlehnung an die definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 9) wie folgt vorgenommen:

6.4.1.1 „Kommunikation – Dokumentation - Information“:

Erfassung und Dokumentation von Krankheitsverläufen, Evaluierung des Informationsbedarfs von RA-Patienten, Entwicklung geeigneter Maßnahmen zur Patientenschulung, Einfluss der Arzt-Patienten-Kommunikation auf die Therapieadhärenz

Artikel	Ziel der Untersuchung / Fragestellung	Vorgehensweise	Ergebnisse (Auswahl)	Schlussfolgerung
Ndosi et al. 2011	<p>Untersuchung der Validität des ENAT in sieben europäischen Ländern (Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden, Finnland, UK)</p> <p>Bemerkung: Bei dem Educational Needs Assessment Tool (ENAT) handelt es sich um einen Patientenfragebogen zur Ermittlung des Informationsbedarfs bei rheumatischen Erkrankungen. Die aus Großbritannien stammende Ursprungsversion wurde von Patienten und Ärzten gemeinsam entwickelt. 39 mögliche Informationsinhalte werden dabei sieben Bereichen zugeordnet (Hardware et al., 2004)</p>	<p>Das ENA-Tool wurde vom englischen in sechs weitere Sprachen übersetzt und in jedem Land von mindestens 125 zufällig ausgewählten RA-Patienten ausgefüllt.</p> <p>Die generierten Daten wurden hinsichtlich ihrer</p>	<p>Die interne Konsistenz und damit die Messgenauigkeit des ENAT bestätigten Ndosi und Kollegen in dieser sowie später auch in einer weiteren Untersuchung (Ndosi et al., 2014).</p>	<p>> Für die an der Versorgung Beteiligten ist der ENAT ein einfaches und valides Messinstrument, um beurteilen zu können, welche Informationen für betroffene Patienten von Relevanz sind</p>

		Konstruktvalidität sowie auf interkulturelle Invarianzen überprüft		
Dragoi et al. 2013	Analyse einer Methode, um Patienten zielgerichtet strukturierte und ggf. individuell zugeschnittene Informationen zum Krankheitsmanagement zur Verfügung stellen zu können	Die Adaption des englischen ENAT in eine deutsch-österreichische Version („OENAT“) wurde von 303 Arthritis-Patienten ausgefüllt (davon 130 RA-Patienten). Die Informationsbedarfe wurden zunächst allgemein und anschließend im Hinblick auf die patientenindividuelle Konsultation ausgewertet	Generell wünschten sich 70 % der befragten Patienten, mehr Informationen über ihre Krankheit zu erhalten und auf diese Weise den Krankheitsverlauf zusätzlich positiv beeinflussen zu können Frauen waren deutlich stärker an Informationen interessiert als Männer Eine Krankheitsdauer > 5 Jahre ging ebenfalls mit einem erhöhten Informationsbedarf einher	<p>> Im Hinblick auf die Konzeption zielgerichteter und damit effektiver Patientenschulungs-Maßnahmen, stellt die deutsch-österreichische Variante des ENAT ein valides und zugleich praktikables Messinstrument dar</p> <p>> Der Informationsbedarf von Patienten variiert; hier galt dies insbesondere in Abhängigkeit von Geschlecht und Krankheitsdauer</p>

<p>Cunha-Miranda et al. 2010</p>	<p>Ermittlung der Bedürfnisse und Erwartungen von Patienten in Bezug auf die Erkrankung und die Therapie</p>	<p>Fragebögen wurden ausgegeben, 223 Patienten äußerten sich zum Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität sowie zur Qualität und Erreichbarkeit von Informationen und etwaigen Informationsdefiziten</p>	<p>223 Patienten füllten den Fragebogen aus, davon waren 82,5% weiblich, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre 17,5% sahen die RA als einen die Lebensqualität beeinflussenden Faktor an Die Reduktion der Schmerzsymptomatik stand für 81% der Patienten im Vordergrund, gefolgt von einer generellen Verbesserung der Symptome (73%) 68% fühlten sich generell gut über die Erkrankung informiert; konkret auf die medikamentösen Therapieoptionen bezogen sank der Anteil auf 46%, die DAS-Skala kannten nur 17% Informationen wünschten sich knapp 68% in erster Linie von ihrem Rheumatologen, 31% von ihrem Hausarzt, 17% nannten das Internet Inhaltlich wurden Informationen über die verfügbaren Therapieoptionen favorisiert (27%), der geringste Prozentsatz (6,7%) interessierte sich für allgemeine Informationen über die Erkrankung</p>	<p>> Für betroffene Patienten sind Aspekte wie die Reduktion der Schmerzsymptomatik sowie der Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung > Eine adäquate Therapie sollte dies berücksichtigen, in deren Organisation ist der Patient miteinzubeziehen > Das setzt voraus, dass die Patienten über Diagnose- und Therapiemethoden angemessen informiert sind (siehe oben)</p>
<p>van Hulst et al. 2011</p>	<p>Ermittlung der Parameter, welche Arzt bzw. RA-Patient am stärksten in der Entscheidung beeinflussen, eine Therapie-Eskalation einzuleiten</p>	<p>Befragung von 106 Rheumatologen und 218 RA-Patienten:</p>	<p>Für die Rheumatologen waren die fünf wichtigsten Faktoren:</p>	<p>> Die von Arzt und Patient als entscheidend für eine Therapie-Eskalation erachteten Faktoren differieren</p>

	<p>Der Fragebogen umfasste 58 Einflussfaktoren, die für die Entscheidung einer Therapie-Eskalation von Relevanz sein können.</p> <p>Ermittelt wurden die für Ärzte und Patienten jeweils als ausschlaggebend erachteten Faktoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die Anzahl geschwollener Gelenke - Der DAS28-Wert - Die umfassende ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität - Sich verschlechternde Gelenkerosionen - Der Vergleich der aktuellen Krankheitsaktivität mit derjenigen vor drei Monaten <p>Patienten erachteten dagegen folgende Faktoren als ausschlaggebend:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Den aktuellen körperlichen Funktionsstatus - Die eigene Motivation - Das Vertrauen in den Rheumatologen - Die Zufriedenheit mit der gegenwärtigen DMARD-Therapie - Die Anzahl schmerzhafter Gelenke 	<p>> Ärzte waren insgesamt stärker von objektiven Parametern und prognostischen Markern beeinflusst, während Patienten neben der aktuellen körperlichen Funktionalität v.a. ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis wichtig war sowie ausreichend Gelegenheit, ihre Anliegen bezogen auf die Therapiegestaltung schildern zu können</p> <p>> Eine optimale Therapiegestaltung ist vor diesem Hintergrund nur als Folge einer intensiven Arzt-Patienten-Kommunikation realisierbar, das dafür nötige Zeitfenster ist durch weitere Fortschritte bezogen auf die Kooperation und Vernetzung der an der Versorgung Beteiligten zu schaffen</p>
--	--	--	--

<p>Meesters et al. 2011</p>	<p>Gegenüberstellung vom Informationsbedarf einerseits und tatsächlichem Informationsangebot andererseits bezogen auf regional verfügbare Versorgungsangebote für RA-Patienten</p>	<p>400 Patienten erhielten per Post einen Fragebogen, 251 füllten diesen vollständig aus.</p> <p>Auf die Ermittlung etwaig bestehender Informationsdefizite folgte die Evaluation einer zu diesem Zweck konzipierten Website</p>	<p>237 Patienten berichteten über unzureichendes Wissen bezogen auf <i>die Inhalte</i> der spezialisierten Versorgung (94,4%)</p> <p>235 Patienten berichteten über unzureichendes Wissen bezogen auf die <i>Erreichbarkeit</i> der spezialisierten Versorgung (93,6%)</p> <p>Ein höheres Alter war statistisch signifikant mit einem größeren Mangel an Wissen und gleichzeitig einem geringeren Informationsbedarf verknüpft</p> <p>Zur Bereitstellung der Informationen bevorzugten 79% die schriftliche Form, 21% nannten das Internet und 12% favorisierten den persönlichen Kontakt mit einem Spezialisten</p> <p>Im Anschluss an die Bereitstellung der Website ergab sich eine statistisch signifikante Verminderung der von den Befragten vorher geäußerten Informationsdefiziten</p>	<p>> Das Internet als Informationsquelle gewinnt zunehmend an Bedeutung</p> <p>> Bezogen auf alle Informationsangebote gilt: Es bedarf im Vorwege einer gründlichen Identifikation des tatsächlich vorhandenen Informationsbedarfs; in diesem Kontext hat sich das ENA-Tool als valides und zugleich praktikables Messinstrument erwiesen</p>
<p>Hekmat et al. 2014</p>	<p>Analyse von PROs (Patient Reported Outcomes) zwischen 1997 und 2009</p> <p>Bemerkung: Die Food and Drug Administration (FDA) prägte und definierte die Bezeichnung „patient-reported outcome“ (PRO) wie folgt: „A patient reported outcome (PRO) is any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's</p>	<p>Befragung von RA-Patienten</p> <p>n = 1016 in 1997 n = 916 in 2002 n = 1625 in 2005 n = 1700 in 2009</p> <p>mittels unterschiedlicher selbst auszufüllender</p>	<p>Entwicklungen der Biologika-Therapie:</p> <p>0% in 1997 16% in 2002 22% in 2005 29% in 2009</p> <p>Diesbezüglich zeigte sich kein Unterschied zwischen Frauen und Männern</p>	<p>> Vor dem Hintergrund diverser Neuzulassungen in dem betrachteten Zeitfenster und strikter formulierten Therapieempfehlungen ist eine zunehmende Intensivierung bezogen auf die Pharmakotherapie festzustellen</p>

	<p><i>response by a clinician or anyone else.</i>“ (FDA, 2009). Bei dieser PRO-Definition werden auch Instrumente, welche die Funktionsfähigkeit von RA-Patienten definieren - z.B. der FbH oder der HAQ - als PRO bezeichnet</p> <p>Insgesamt 63 PRO-Parameter definierten Kalyoncu und Kollegen im Rahmen eines systematischen Literatur-Review zu deren Auswertung 109 Studien gelangten.</p> <p>Diese wurden in 14 Domänen gegliedert: Funktion, Patienten-gesamteinschätzung, Schmerz, Entzündung, Lebensqualität (2 Domänen), Fatigue, patientenberichteter Gelenkschmerz, psychischer Status, Bewältigungsstrategien, Arbeits(un)-fähigkeit, Wohlbefinden, Schlafqualität und Freizeit (Kalyoncu et al., 2009).</p>	<p>Fragebögen (u.a. VAS, HAQ, SF-36).</p> <p>Im Fokus der Untersuchung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Divergenzen in den Therapiestrategien im zeitlichen Verlauf 2. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Beurteilung des Therapieerfolgs 	<p>Eine generelle Verbesserung der erfassten PROs über die Jahre war erkennbar</p> <p>Trotz gleicher Behandlung berichteten männliche Patienten insbesondere bzgl. Schmerzsymptomatik und körperlichem Funktionsstatus häufiger über Verbesserungen</p>	<p>> Das unterschiedliche Therapieansprechen bei Frauen und Männern sollte in weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden</p>
<p>Nash & Nicholls 2013</p>	<p>Analyse zum Basistherapeutikum MTX bezogen auf die Wahrnehmung der Therapie durch Patienten und Ärzte sowie Einflussfaktoren auf die Therapie-Adhärenz</p>	<p>Arzt-Fragebögen wurden von 46/50 Rheumatologen vervollständig, an Patienten adressierte Fragebögen wurden von 1313/1313 Patienten ausgefüllt.</p>	<p>72 % der teilnehmenden Patienten waren weiblich</p> <p>Die meisten Patienten schätzten die Substanz positiv ein: 82 % bezeichneten das Medikament als wichtig</p> <p>72 % der befragten Patienten hielten sich exakt an die vorgesehene Einnahmezeitpunkte</p> <p>Alle befragten Rheumatologen bezeichneten die Wirksamkeit von MTX als „gut“, „sehr gut“ oder „exzellent“</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten - in milden Ausprägungen - auf (38%)</p>	<p>> MTX gehört im Rahmen der initialen Therapiestrategie nach wie vor zum Standard (siehe Punkt 6.6.4)</p> <p>> Der Wirkstoff wurde von den Patienten generell gut vertragen und als wichtig für die Therapie eingeschätzt; die Compliance war dementsprechend hoch</p> <p>> In Einzelfällen sprechen medizinische Gründe bzw. die persönliche Einschätzung des Patienten gegen den (weiteren) Einsatz des Wirkstoffes</p>

<p>Soosova & Macejova 2013</p>	<p>Evaluierung der AIMS2-Skalen zur Messung der Lebensqualität bei RA-Patienten</p> <p><i>Bemerkung:</i> Die Arthritis Impact Measurement Scales 2 (AIMS2) wurden zur Erfassung der Lebensqualität von RA-Patienten konzipiert.</p> <p>Es handelt sich um die überarbeitete und erweiterte Version der Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS).</p> <p>Der Aufbau gleicht einem multidimensionalen Fragebogen, in dem sowohl physische als auch emotionale und soziale Aspekte der Erkrankung berücksichtigt werden. Die abgefragten Elemente werden im Falle des AIMS2 in 12 Skalen gruppiert (Meenan et al., 1992).</p>	<p>178 RA-Patienten füllten neben der adaptierten AIMS2-Version weitere Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität aus (z.B. Schmerz-VAS, HAQ-DI).</p> <p>Im Anschluss wurden die Validität sowie Reliabilität der Skalen ermittelt.</p>	<p>Die häufigste Ursache für ein Unterbrechen bzw. den Abbruch der MTX-Therapie (59%) waren gastrointestinale oder neurologische Nebenwirkungen; 18% brachen die Therapie „aus Unsicherheit“ ab, 10% nannten ein „Fehlen der Wirksamkeit“</p>	<p>> Um die Therapieadhärenz und damit die Kontrolle der Krankheitsaktivität weiterhin zu gewährleisten, sind in diesen Fällen alternative Basistherapie einzusetzen</p>
			<p>Das Messinstrument ist valide und liefert verlässliche Ergebnisse, dies bestätigen zahlreiche weitere Untersuchungen, welche die kulturelle und linguistische Adaption des Fragebogens getestet haben: Z.B. Salaffi et al., 2000 (Italien); Archenthalz & Bjelle, 1997 (Schweden); Chu et al., 2004 (China); Arkela-Kautiainen et al., 2003 (Finnland); Riemsma et al., 1996 (Niederlande).</p> <p>Die Anwendung des komplexen Fragebogens erwies sich insbesondere bei älteren Patienten sowie Patienten mit niedrigerem Bildungsgrad als schwierig.</p> <p>Besonderer Vorteil der Skala: Im Gegensatz zu anderen Messinstrumenten erfolgt aufgrund der multidimensionalen Konzeption der AIMS-Skalen eine umfassende Bestimmung sämtlicher die Lebensqualität beeinflussender Faktoren</p> <p>Nachteil: Die Nutzung der AIMS2 in der Praxis wird durch die Länge des Fragebogens limitiert, das Ausfüllen erfordert 20-25 Minuten</p>	<p>> Die adaptierte AIMS2-Version ist zur Erfassung der Lebensqualität von RA-Patienten prinzipiell geeignet</p> <p>> Ob die Anwendung des komplexen Fragebogens in der Praxis realisiert werden kann, ist fraglich; vielmehr könnte das Messinstrument im Rahmen internationaler Vergleiche zum Einsatz kommen</p> <p>> Die gekürzte Version AIMS2-SF umfasst hingegen nur 26 Fragen und besitzt dennoch vergleichbare psychometrische Eigenschaften wie die Vollversion</p>

				<p>> AIMS2-SF könnte sich daher vor allem für postalische Erhebungen als auch für den Einsatz in der klinischen Praxis eignen (Guillemin et al., 1997)</p>
<p>Zwikker et al. 2012</p>	<p>Entwicklung einer Intervention zur Verbesserung der Therapieadhärenz bei nicht-adhärenenten Patienten unter DMARD-Therapie</p>	<p>Aus der Abfolge folgender Maßnahmen wurde eine für diesen Zweck geeignete Intervention „schrittweise“ konzipiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klärung des Bedarfs 2. Formulierung des Interventionsziels 3. Evaluierung möglicher Verfahren zur Umsetzung 4. Planung der Intervention 	<p>Als zentrales Instrument resultiert eine Form der Patientenbefragung - von den Autoren bezeichnet als "motivational interviewing"</p> <p>Umgesetzt wurde dies zunächst durch zwei von einem Apotheker geleitete Gruppenveranstaltungen. Hinzu kam eine zu Hause zu erledigende Aufgabe sowie ein Folgeanruf</p>	<p>> Das "motivational interviewing" zielt darauf ab, die Notwendigkeit der Medikation auf der einen Seite und die Bedenken der Patienten andererseits aufzugreifen und gegeneinander abzuwägen</p> <p>> Ob es sich tatsächlich um eine praktikable und erfolgreiche Methode zur Steigerung der Therapieadhärenz handelt, soll nun in einem RCT überprüft werden</p>

6.4.1.2 „Das T2T-Prinzip: Theorie vs. Praxis“:

Welche Maßnahmen sind unter den gegebenen Rahmenbedingungen förderlich für die Realisierung der Treat-to-Target-Empfehlungen, was beeinträchtigt deren Umsetzung in der rheumatologischen Praxis?

Artikel	Thema der Publikation*	Ergebnisse	Bemerkung
Gromnica-Ihle & Rink 2011	<p>"T2T" aus Sicht der Betroffenen: Analyse der Patientenperspektive als Ergebnisvariable für die Erreichung der Therapieziele durch Erfassung von PRO-Parametern</p>	<p>Unzweifelhaft führt die Einbeziehung der Betroffenen in die Therapiegestaltung zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz</p> <p>Vom Patienten erlebbare und berichtbare Ergebnisse sollten daher zunehmend therapiemitscheidend werden – eine Beschränkung auf die Evaluierung der PROs Schmerz und Funktionsfähigkeit ist nicht ausreichend</p> <p>Bisher existiert allerdings kein allgemein akzeptierter und umfassender PRO-Score, der die Patientenperspektive als primäres Outcome in den Mittelpunkt stellt <i>und</i> in diesem Kontext auch in den Leitlinien Erwähnung findet (siehe Punkt 6.6.3.6)</p>	<p>> Angesichts ihrer multidimensionalen Konzeption ermöglichen die AIMS-Skalen eine umfassende Bestimmung von PRO-Parametern, die Nutzung der AIMS2 in der Praxis wird allerdings durch die Länge des Fragebogens limitiert</p> <p>> Aufgrund der Komplexität der AIMS2 könnte die gekürzte Version AIMS2-SF für die klinische Praxis ein geeignetes - und valides - Messinstrument darstellen</p> <p>> Die Validität der AIMS2-Skalen wurde – u.a. – in den Untersuchungen von Soosova & Macejova sowie Guillemin und Kollegen evaluiert und bestätigt</p>

<p>Krüger & Karberg 2011</p>	<p><u>"T2T" aus Sicht der niedergelassenen Rheumatologen:</u> Beantwortung der Frage, ob und inwieweit die Empfehlungen der internationalen T2T-Initiative mit der Arbeit des niedergelassenen Rheumatologen in Deutschland in Einklang zu bringen sind</p>	<p>1. Die Umsetzung der T2T-Empfehlungen verspricht für die Versorgung von RA-Patienten wesentliche Verbesserungen</p> <p>2. Hinderungsgründe für die Etablierung im Praxisalltag sind derzeit v.a. die zu geringe Zahl an Spezialisten und eine unzureichende Fallwertvergütung</p> <p>3. Die Gefahr einer Regressierung bei einem höheren Anteil an hochpreisigen Biologika-Verordnungen beeinflusst die Wahl der rezeptierten Medikation und somit u.U. die adäquate medikamentöse Versorgung der Patienten</p> <p>4. Die flächendeckende Etablierung rheumatologischer Strukturverträge könnte zur Minimierung der genannten Defizite beitragen</p>	<p>> Zur Kooperation der Versorgungssektoren –speziell Hausarzt / Rheumatologe – sowie zur „Versorgungslandschaft Rheuma“: Siehe Punkt 4.2</p> <p>> Zur gesundheitsökonomischen Bedeutung der bDMARDs: Siehe Punkt 8</p>
--------------------------------------	---	---	--

<p>Kalden et al. 2011</p>	<p>Bedeutung der universitären Rheumatologie für die Implementierung des "T2T"-Konzepts</p>	<p>Folgende fünf Aspekte zur Unterstützung der T2T-Implementierung werden her- ausgestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verbesserung der Aus- und Weiterbildung im Bereich der Rheumatologie und klinischen Immunologie 2. Klinisch-wissenschaftliche Schwerpunkt- punktbildung 3. Erarbeitung und Validierung von Leitlinien für Diagnostik und Therapiestudien 4. Initiierung von nichtindustriebasierten kontrollierten Studien sowie Etablierung von gut dokumentierten Langzeitkohorten 5. Einbettung neuer pathogenetischer und therapeutischer Erkenntnisse in nationale und internationale Netzwerke sowie überregionale wissenschaftliche Veranstaltungen. 	<p>> Die Bedeutung der universitären Rheumatologie für die T2T-Implementierung (siehe z.B. Aspekt Nr. 5) ist angesichts folgender Konstellation als „eingeschränkt“ zu bewerten:</p> <p>An den 36 medizinischen Fakultäten in Deutschland bestanden im Jahr 2014 nur fünf rheumatologische Professuren, im Jahr 2015 (Stand März 2015) gab es sechs Universitäten mit eigenständigen W3- oder C4-Lehrstühlen für internistische Rheumatologie (persönliche Auskunft J. Rautenstrauch, Generalsekretärin DGRh, 31.03.2015)</p> <p>> Gemessen an ihrer wissenschaftlichen, klinischen und sozioökonomischen Bedeutung ist die Rheumatologie als Disziplin der Inneren Medizin an deutschen Universitätskliniken gegenwärtig als unterrepräsentiert anzusehen</p>
---------------------------	---	--	---

* Die drei Beiträge erschienen im Jahr 2011 in der Zeitschrift für Rheumatologie. Es handelt sich jeweils um eine „Bestandsaufnahme“ der Ist-Situation in der rheumatologischen Versorgung bezogen auf das definierte Behandlungsziel der internationalen „Treat-to-Target“(T2T)-Initiative. Grundlage bildeten die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen in diesem Kontext sowie Daten aus der Kerndokumentation und dem RABBIT-Register. Das „T2T-Prinzip“ wurde in Punkt 4.7.2 definiert.

Artikel	Ziel der Untersuchung / Fragestellung	Vorgehensweise	Ergebnisse (Auswahl)	Schlussfolgerung
<p>Moe et al. 2014</p>	<p>Ermittlung von Faktoren, welche die Umsetzung der vom eumusc.net-Projekt entwickelten Behandlungsstandards (Standards of Care = „SOCs“) für RA-Patienten in der Praxis erleichtern</p> <p><u>Bemerkung:</u> Die Zielsetzung des European Musculoskeletal Conditions Surveillance and Information Network (eumusc.net) besteht darin, die Versorgungsqualität von Patienten mit rheumatischen und anderen muskuloskeletalen Erkrankungen innerhalb der 17 teilnehmenden Mitgliedsstaaten zu optimieren und zu vereinheitlichen. Unterstützt wurde das 2010 initiierte und auf drei Jahre angelegte Projekt von der EULAR sowie der Europäischen Gemeinschaft. 2013 wurde das Projekt an die EULAR übergeben, um ein langfristig angelegtes Informations- und Überwachungssystem bezogen auf diesen Therapiebereich zu etablieren (eumusc.net, 2010)</p>	<p>1. Ermittlung potenziell hilfreicher Maßnahmen mittels Literaturrecherche</p> <p>2. Online-Befragung, Resultat: 282 Antworten von Ärzten, Patienten und politischen Entscheidungsträgern aus 35 europäischen Ländern</p>	<p>Als entscheidend für die erfolgreiche Implementierung der SOCs wurden folgende Punkte erachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterweisung der Behandler über Inhalt und Bedeutung der SOCs 2. Ausreichend Zeit für die Umsetzung im Praxisalltag 3. Verstärkter Einsatz multidisziplinärer Therapiestrategien 4. Verbesselter Zugang für Erkrankte zu strukturierten Patienten-Informationen <p><u>Bemerkung:</u> Inhaltlich basieren die 16 SOCs auf den zum Zeitpunkt ihrer Erstellung existierenden Leitlinien-Empfehlungen. Zusätzlich soll eine Checkliste bestehend aus 15 Fragen den Patienten die Einschätzung der Versorgungsqualität ermöglichen</p>	<p>> Punkt 2 lässt sich - unter den gegenwärtigen Bedingungen - nur durch die Realisierung von Punkt 3 umsetzen:</p> <p>Die Optimierung von Überweisungsqualität und Zusammenarbeit zwischen Primär- und Facharzt könnte zu einer Entlastung der rheumatologischen Praxen und auf diese Weise zu einer rechtzeitigen und qualitativ hochwertigen Versorgung beitragen</p> <p>> Punkt 4: In diesem Kontext sind die Untersuchungen von Ndosj, Dragoi sowie Meesters und Kollegen zu beachten</p>

<p>Haraoui et al. 2012</p>	<p>Ermittlung von Akzeptanz und Umsetzung der T2T-Empfehlungen</p>	<p>78 kanadische Rheumatologen konnten auf einer 10-teiligen Skala ihre Zustimmung zu den jeweiligen Empfehlungen kenntlich machen (10 = volle Zustimmung). Auf einer 4-Punkt-Skala wurde zudem die Umsetzung der jeweiligen Empfehlungen ermittelt, angegeben durch „nie“, „selten“, „oft“ oder „immer“</p>	<p>Die durchschnittlichen Zustimmungsggrade variierten zwischen 6.92 (Häufigkeit der Messungen der Krankheitsaktivität, Empfehlung #5) und 9.10 (Einbeziehung der Patienten in die Therapiegestaltung, Empfehlung #10)</p> <p>Empfehlungen, welche die Häufigkeit sowie die Methodik von Messungen der Krankheitsaktivität behandelten, wurden am häufigsten „nie“ oder „selten“ umgesetzt</p> <p>Als Hauptursache für die identifizierten „Uneinigkeiten“ nannten die Autoren insbesondere den Zeitmangel in überlasteten rheumatologischen Praxen</p>	<p>> Deutlich wird, dass vor allem Empfehlungen, welche sich auf die Intervalle der durchzuführenden Kontrollmessungen beziehen, weniger Zustimmung erhielten und in der Folge auch seltener umgesetzt werden</p> <p>> Die Hauptursache wurde von den Autoren benannt; in diesem Zusammenhang gilt die selbe Schlussfolgerung wie oben</p> <p>> Ziel weiterer Untersuchungen sollte sein, darüber hinaus Ursachen für bestehende „Lücken“ zwischen Behandlungsempfehlungen einerseits und deren Anwendung in der rheumatologischen Praxis andererseits zu ermitteln: In Abschnitt 4.2 und 6.4.2 werden bereits bestehende sowie in Planung befindliche Modelle aufgezeigt, wie Strukturen und Abläufe so gestaltet werden können, dass dem Rheumatologen ausreichend Ressourcen – insbesondere für (Differenzial)Diagnostik, Therapieeinleitung und Kontrolluntersuchungen - zur Verfügung stehen</p>
----------------------------	--	--	---	---

<p>Benhamou et al. 2009</p>	<p>Vergleich zwischen der Verordnungspraxis und Leitlinienempfehlungen bezogen auf die Auswahl der initialen Basistherapie</p>	<p>Gemäß ACR-Kriterien wurden 627 Patienten mit „gesicherter“ oder „wahrscheinlicher“ RA-Diagnose für die Untersuchung ausgewählt.</p> <p>Die Übereinstimmung der initialen DMARD-Therapie wurde mit den Empfehlungen einer französischen Leitlinie aus dem Jahr 2004 sowie EULAR-Empfehlungen aus 2007 verglichen</p>	<p>Bezogen auf die initiale Basistherapie zeigten sich deutliche „Lücken“ zwischen den Leitlinienempfehlungen sowie der tatsächlich vorgefundenen Versorgung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der prozentuale Anteil der Übereinstimmung mit der französischen Leitlinie betrug 58% und nur 54% bezogen auf die EULAR-Empfehlungen 2. Nach 6 Monaten hatten 34% der Patienten noch kein DMARD erhalten 3. Ausschlaggebend für eine Übereinstimmung der Therapieauswahl mit den Leitlinienempfehlungen waren eine hohe Krankheitsaktivität sowie das Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren 4. Als Hauptgrund, der zu einer Diskrepanz zwischen Leitlinie und Versorgungspraxis führte, wurden diagnostische Unsicherheiten genannt 	<p>> Die Diskrepanz zwischen Theorie und Praxis wurde insbesondere auf diagnostische Unsicherheiten im frühen Stadium der RA zurückgeführt</p> <p>> Neben Empfehlungen zu medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen sollte der Aspekt der (Differenzial)Diagnostik in zukünftigen Leitlinien eine stärkere Berücksichtigung finden</p> <p>> Zu den Herausforderungen der Differenzialdiagnostik: Siehe Abschnitt 3.4.3</p>
-----------------------------	--	--	---	---

6.4.1.3 "Reichweite" der rheumatologischen Versorgung: Wie gut werden betroffene Patienten durch die spezialisierte Versorgung erreicht?

Artikel	Ziel der Untersuchung / Fragestellung	Vorgehensweise	Ergebnisse (Auswahl)	Schlussfolgerung
Fautrel et al. 2010	Ermittlung des Zeitraumes bis zur Erreichung eines Rheumatologen („TTAR“) bezogen auf Patienten mit früher RA im Vergleich mit den Empfehlungen der EULAR	<p>Betrachtung einer Kohorte (ESPOIR = <u>E</u>valuation et <u>S</u>uivi de <u>P</u>olyarthrites <u>I</u>ndifférenciées <u>R</u>écemment <u>b</u>estehend aus 813 Patienten mit früher RA in den Jahren 2002-2005</p> <p><u>Bemerkung:</u> Die „TTAR“ wurde definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten einer Synovitis und der Erstvorstellung beim Rheumatologen; die EULAR empfiehlt für Patienten mit früher RA – im Idealfall – eine Konsultation des Facharztes binnen 6 Wochen nach Symptombeginn</p>	<p>Bezogen auf die gesamte Kohorte betrug die mittlere TTAR 76 Tage, nur 46,2% der Patienten wurden in dem von der EULAR empfohlenen Zeitfenster gesehen</p> <p>Der Zugang zur spezialisierten Versorgung unterschied sich in Abhängigkeit vom Zuweisungsablauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Direkter“ Zugang: Die mittlere TTAR betrug 58 Tage, sofern eine direkte Terminvereinbarung mit dem Rheumatologen erfolgte. 57,2% dieser Patienten erreichten den Facharzt binnen 6 Wochen - „Indirekter“ Zugang: Demgegenüber betrug die TTAR 78 Tage, wenn die Patienten vom Hausarzt überwiesen wurden, in diesem Fall sahen nur 44,5% den Rheumatologen im empfohlenen Zeitfenster 	<p>> Patienten mit früher RA erreichen die spezialisierte Versorgung zu spät, es besteht eine Diskrepanz zwischen den Leitliniempfehlungen und der Versorgungspraxis</p> <p>> Die Schließung dieser „Lücke“ ist essenziell, da nur ein früher Therapiebeginn den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und die Chancen auf eine Remission verbessern kann</p> <p>> Wie dies gelingen kann, zeigen die Untersuchungen von Westhoff sowie Polluste und Kollegen</p>

<p>Westhoff et al. 2010</p>	<p>Abbildung der Zuweisungsabläufe von neuerkrankten RA-Patienten zum Rheumatologen</p>	<p>198 internistische Rheumatologen dokumentierten im Zeitraum Juni 2008 bis Januar 2009 die Spezialisierung der Primärärzte, Symptombdauer, Wartezeiten bis zur ersten Visite, Diagnosen und relevante Vorbehandlungen von 17.908 Neuvorstellungen</p>	<p>Frauen waren mit 71,5% deutlich in der Mehrheit Die weitaus meisten Patienten wurden von Allgemeinärzten zugewiesen (76,2%) Nur 20,8% der Patienten, für die eine Datierung des Symptombeginns vorlag, hatten den Rheumatologen innerhalb der ersten 3 Monate nach Symptombeginn erreicht; 39% schafften dies innerhalb der ersten 6 Monate Die durchschnittliche Wartezeit von der telefonischen Terminvereinbarung bis zur Erstvorstellung beim Rheumatologen betrug für die Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten 4,88 (SD±5,63) Wochen Knapp die Hälfte (47,2%) aller Patienten litt nicht an entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, sie wurden vorwiegend mit Erkrankungen degenerativen Ursprungs diagnostiziert (z.B. Osteoarthritis)</p>	<p>> Bei gut der Hälfte der Patienten war die Zuweisung zweifelsfrei indiziert und bei etwa einem weiteren Viertel wegen der differenzialdiagnostischen Abklärung gerechtfertigt; dieser Sachverhalt deutet auf eine Zunahme der gezielten Zuweisungen und damit eine Verbesserung der Überweisungsqualität hin</p> <p>> Im Hinblick auf die Symptombdauer bis zur Erstvorstellung offenbaren sich die Grenzen der bisherigen Bemühungen für eine Optimierung in der rheumatologischen Versorgung</p> <p>> Unter den gegebenen Bedingungen, werden Hausärzte - weiterhin und in zunehmendem Umfang - Aufgaben und Verantwortung in der kooperativen Betreuung von RA-Patienten übernehmen müssen</p>
---------------------------------	---	---	--	---

<p>Polluste et al. 2012</p>	<p>Untersuchung der Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung durch RA-Patienten und Ermittlung der Einflussfaktoren, welche für die Auswahl des Behandlers – Hausarzt oder Rheumatologe – maßgeblich sind</p>	<p>Von 2000 zufällig ausgewählten erwachsenen RA-Patienten mit M05 oder M06-Diagnose beantworteten 1.259 Patienten Fragen zum sozioökonomischen Status, zur Lebensqualität sowie zur Inanspruchnahme von Versorgungsangeboten</p>	<p>82,4% der teilnehmenden Patienten waren weiblich, die mittlere Krankheitsdauer betrug 11,6 Jahre</p> <p>23,% lebten in der Hauptstadt, 38,5% in anderen urbanen Gebieten und weitere 38,5% in ländlichen Gebieten</p> <p>Die Nutzung der (spezialisierten) Versorgung durch RA-Patienten war insbesondere von drei Faktoren abhängig:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wartezeiten - Hausarzt: <p>Die angegebene Zeitspanne variierte zwischen „Termin am selben Tag“ (25%) und „Wartezeit > 5 Tage“ (20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rheumatologe: <p>Die angegebene Zeitspanne variierte zwischen „bis zu einer Woche“ (20%) und „ Wartezeit > 1 Monat“ (34%)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Wohnort 3. Gesundheitsstatus <p>Generell suchten RA-Patienten in ländlichen Gebieten häufiger den Hausarzt auf; gleiches galt, sofern körperliche Einschränkungen und gleichzeitig bestehende chronische Erkrankungen bei den Patienten vorlagen</p>	<p>> Es zeigt sich die bekannte Problematik: Insbesondere lange Wartezeiten limitieren den Zugang für RA-Patienten zur spezialisierten Versorgung</p> <p>> Das Ergebnis der Untersuchung von Westhoff und Kollegen wird bestätigt: Insbesondere im Falle älterer, komorbider und in ländlichen Regionen wohnhafter Patienten wird der Hausarzt zum gegenwärtigen Zeitpunkt (und auch zukünftig) maßgeblich an der Versorgung beteiligt sein</p> <p>> Vor diesem Hintergrund sollten auch die technischen Möglichkeiten (z.B. die Übertragung von Befunden aus bildgebenden Verfahren über E-Health-basierte telemedizinische Austauschmöglichkeiten) in zunehmendem Maße genutzt werden, um Wartezeiten oder Erreichbarkeitsprobleme von rheumatologisch tätigen Fachärzten zu verringern</p>
-----------------------------	---	---	---	--

6.4.2 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Die Auswertung und Sortierung der Suchergebnisse im Bereich Versorgungsforschung zeigt zunächst Folgendes: Auffällig häufig wurden Untersuchungen gefunden, welche sich mit geeigneten und „praxistauglichen“ Methoden zur Erfassung der Krankheitsaktivität und zur Evaluierung der individuellen Bedürfnisse sowie der Lebensqualität von betroffenen Patienten beschäftigen. Dies hat einen guten Grund: Die Einbeziehung der Betroffenen in die Gestaltung der Therapie führt nachweislich zu einer Verbesserung der Adhärenz, Gromnica-Ihle & Rink benannten 2011 die Patientensicht als mitentscheidende „Ergebnisvariable“ in der Erreichung der Therapieziele im Rahmen der RA-Behandlung. Die Voraussetzung für deren Etablierung besteht darin, im Rahmen der Arzt-Patienten-Kommunikation die Bedürfnisse des Erkrankten zu ermitteln. In diesem Zusammenhang fanden van Hulst und Kollegen, dass die von Arzt und Patient als entscheidend für eine Therapie-Eskalation erachteten Faktoren durchaus differieren: Die Ärzte waren insgesamt stärker von objektiven Parametern und prognostischen Markern beeinflusst, während Patienten neben der körperlichen Funktionalität v.a. ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis wichtig war sowie ausreichend Gelegenheit, ihre Anliegen bezogen auf die Therapigestaltung schildern zu können.

Kalyoncu und Kollegen ermittelten im Rahmen eines systematischen Literatur-Review - zu deren Auswertung 109 Studien gelangten - 63 PRO-Parameter. Diese wurden wiederum in 14 einzelne Domänen gegliedert: Funktion, Patientengesamteinschätzung, Schmerz, Entzündung, Lebensqualität (2 Domänen), Fatigue-Symptomatik, patientenberichteter Gelenkschmerz, psychischer Status, Bewältigungsstrategien, Arbeitsunfähigkeit, Wohlbefinden, Schlafverhalten und Freizeit. Bisher gibt es jedoch keinen *zusammengesetzten* PRO-Score, der allgemein akzeptiert und praxistauglich ist und die Patientenperspektive mit all ihren Facetten als primäres Outcome in den Mittelpunkt stellt. Einzelne PROs werden zwar bereits mit eigens dafür konzipierten Messinstrumenten erfasst: So wird die funktionelle Beeinträchtigung mit Hilfe von Fragebögen wie dem HAQ oder dem FFbH „gemessen“ (siehe Punkt 3.4.4); weitere vom Patienten erlebbare und berichtbare Ergebnisse (siehe PRO-Domänen) werden von diesen Messinstrumenten jedoch nicht abgebildet. Auf Varianten der visuellen Analog-Skala lassen sich im Vergleich zu umfangreichen Fragebögen und zusätzlich zu den Domänen Funktion und Schmerz unkompliziert auch PROs wie Fatigue-Symptomatik

(„Fatigue VAS“), allgemeines Wohlbefinden („Well being VAS“), Schlafqualität („Sleep VAS“) oder die Patientengesamteinschätzung zur Krankheitsaktivität („General health VAS“) abfragen. Wolfe und Kollegen bestätigten bereits 2004, dass die Aussagekraft der VAS – trotz ihrer vergleichsweise „simplen“ Konstruktion - nicht geringer ist als diejenige von weitaus umfangreicher angelegten Patientenfragebögen (wie z.B. dem SF-36 = Short Form (36) Gesundheitsfragebogen). Zudem war die VAS den langen Testverfahren darin überlegen, Veränderungen der erfragten PROs zu erfassen. In der Praxis kommt die VAS zwar zur Anwendung – allerdings vorrangig, um den Parameter Schmerz zu messen.

Die einfach durchzuführende Erfassung weiterer patientenrelevanter PROs und die damit verbundene Verbesserung der Therapieadhärenz bleibt zu häufig ungenutzt (Kalyoncu et al. 2011). In diesem Zusammenhang stellt möglicherweise die gekürzte Version der AIMS2-Skala ein praktikables und valides Messinstrument dar: Guillemin und Kollegen attestierten der AIMS2-SF im Vergleich zur entsprechenden Langversion vergleichbare psychometrische Eigenschaften

Entscheidend ist, dass die genannten Messinstrumente ihren Nutzen nur unter bestimmten Voraussetzungen entfalten können: Sie müssen im Praxisalltag - angesichts der nach wie vor nicht ausreichend hohen Anzahl an Spezialisten - in einem begrenzten Zeitfenster umsetzbar sein. Zudem muss eine geeignete Dokumentation der Ergebnisse erfolgen, um auf diese Weise Veränderungen im Krankheitsverlauf bzw. hinsichtlich der ermittelten PROs registrieren und die Therapie ggf. anpassen zu können. In der heutigen Praxis wird daher verstärkt dazu übergegangen, zu diesem Zweck ein strukturiertes IT-Assessment zu betreiben.

Ein Beispiel, um Dokumentation und Arbeitsabläufe in der rheumatologischen Praxis zu vereinfachen, soll an dieser Stelle kurz erklärt werden:

„RheumaDok - Computer-gestützte Dokumentation in der rheumatologischen Praxis“ ist ein Dokumentationssystem für rheumatologische Praxen, welches als Ergänzung zur Praxisverwaltungssoftware eingesetzt werden kann. Die Entwicklung erfolgte seit 2003 im Auftrag des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh), das System wird kostenfrei an BDRh-Mitglieder per Mail, Download oder CD verteilt (CD-Auflage der Version 3.0: 500 Stück). Ablauffähig ist „RheumaDok“ auf allen wichtigen Betriebssystemen. Das System dient der Erfassung, Speicherung und Archivierung sowie Wiedergabe und Transfer medizinischer Daten. Es vermag dadurch Teile der früher üblichen Papierablage in der Arztpraxis zu ersetzen. Eine Weiterverarbeitung

von Daten kann im Sinne von Schreib-, Such- und Rechenhilfen stattfinden, um die Arbeitsabläufe in der Arztpraxis produktiver zu gestalten. Die aus externen Quellen vorliegenden Instrumente, z.B. validierte Patienten-Fragebögen, werden dabei elektronisch nachgebildet (siehe Beispiele). Die Auswertung von Daten, z.B. durch graphische Darstellung ersetzt die mögliche Auswertung von Hand und dient damit ebenfalls der Steigerung der Produktivität.

Abbildung 15: Dokumentationssystem „RheumaDok“ – Beispiele für Arztbögen
 DAS28-Erfassung Erfassung von Komorbiditäten

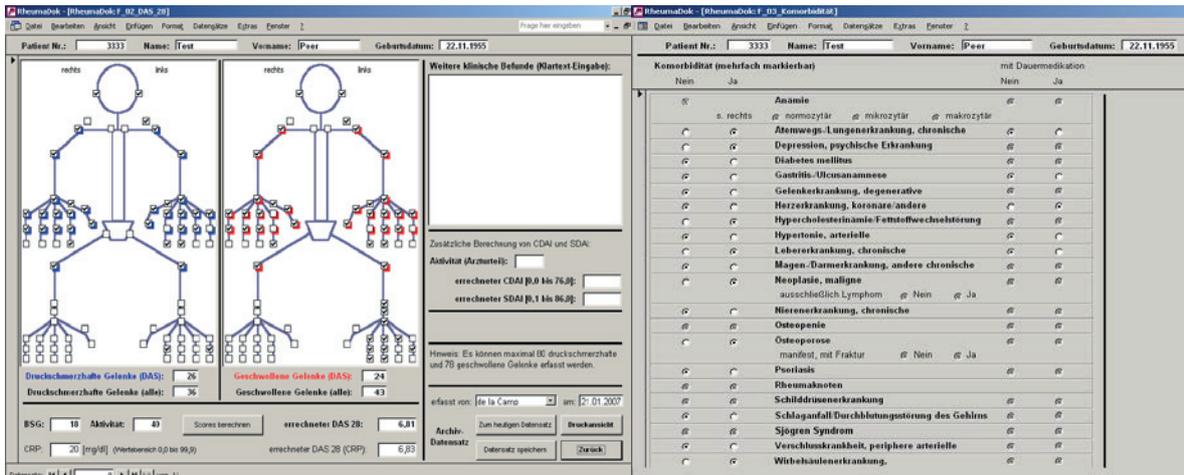
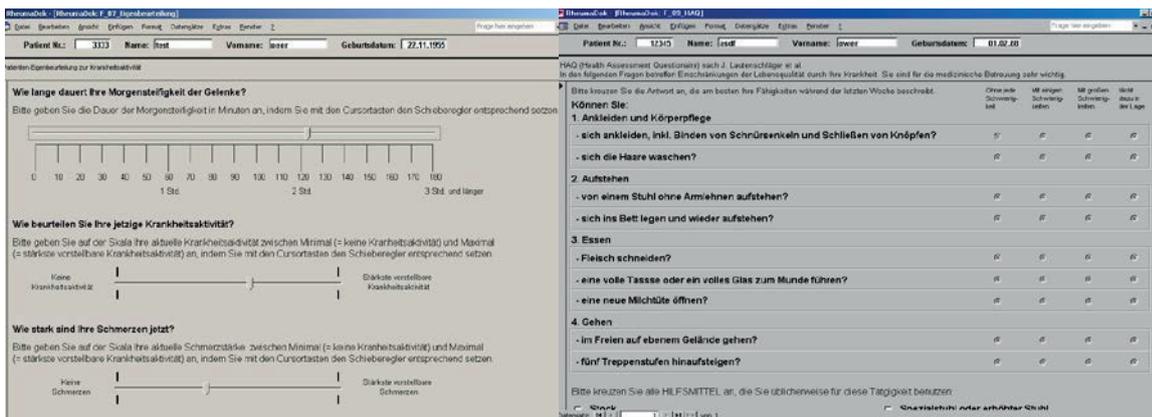
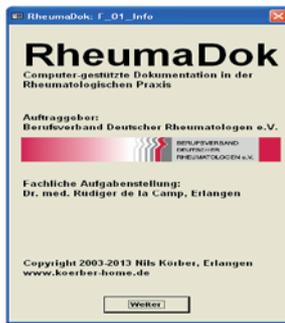


Abbildung 16: Dokumentationssystem „RheumaDok“ – Beispiele für Patientenbögen
 Eigenbeurteilung HAQ





Quelle:

Darüber hinaus befassen sich zahlreiche Untersuchungen mit dem Thema „strukturierte Patienteninformation“. Dass begleitend zur medikamentösen Therapie durchgeführte Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität, der Krankheitsbewältigung und zum Erhalt der Arbeitsfähigkeit bei RA-Patienten beitragen können, wurde bereits 2008 im Memorandum der DGRh bekannt gegeben. Auf welche Art und Weise den Patienten strukturierte Informationen zugänglich gemacht werden können, war in vielen Fällen die untersuchte Fragestellung. Folgende Interventionen sind möglich:

- Mündliche Information: Gruppenschulungen mit und ohne Lebenspartner (Zwicker et al., 2012; Ellard et al., 2009; Riemsma et al., 2003)
- Schriftliche Information: Informationslieferung durch Abgabe von Informationsbroschüren oder via Internet. Meesters und Kollegen stellten in diesem Zusammenhang fest, dass die im Falle der vorliegenden Untersuchung wöchentlich aktualisierte Webseite eine effektive Methode darstellte, um RA-Patienten mit relevanten Informationen zu versorgen. Dies belegten von den Patienten auszufüllende Fragebögen vor sowie 24 Monate nach dem Launch der Internetseite (Meesters et al., 2012). In Deutschland sind in diesem Zusammenhang insbesondere folgende Online-Angebote zu nennen:
 - www.rheuma-liga.de: Die Deutsche Rheuma-Liga ist mit aktuell 280.000 Mitgliedern die größte deutsche Selbsthilfeorganisation im Gesundheitsbereich. Der Verband informiert und berät Betroffene unabhängig und frei von kommerziellen Interessen. Die Rheuma-Liga bietet Menschen mit rheumatischen Erkrankungen Rat und praktische Hilfen, wie zum Beispiel Funktionstraining, unterstützt aber auch Forschungsprojekte zu rheumatischen Erkrankungen und tritt für die Interessen rheumakranker Menschen in der Gesundheits- und Sozialpolitik ein. Die Rheuma-Liga finanziert ihre Arbeit vorrangig durch Mitgliedsbeiträge, Förderungen der Kranken- und Rentenversicherer, Projektmittel und Spenden.

- www.rheuma-online.de: rheuma-online wurde im März 1997 als rheumatologische Informationsplattform im Internet gegründet und hat sich in diesem Zeitraum zur größten Website mit rheumatologischen Informationen und Services im deutschsprachigen Raum entwickelt. Das inhaltliche Angebot umfasst das gesamte Spektrum der rheumatischen Erkrankungen und die damit zusammenhängenden diagnostischen, therapeutischen und sonstigen versorgungsrelevanten Aspekte. Beide Webseiten befolgen die HONcode-Prinzipien und stehen somit für vertrauenswürdige Gesundheitsinformationen im Internet.

Wie „Informationsbelieferung“ optimiert werden kann, d.h. wie die Auswahl der Informationen an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst werden kann, untersuchten Dragoi und Kollegen. Sie fanden u.a., dass der Informationsbedarf von Patienten abhängig von Geschlecht, Alter, Bildungsgrad und Krankheitsdauer variierte. Außerdem waren Frauen deutlich stärker an Informationen interessiert als Männer. Zu dieser Erkenntnis kamen die Autoren (Dragoi et al., 2013) durch Umwandlung des englischen ENAT – Educational Needs Assessment Tool – in eine deutsch-österreichische Version und anschließende Auswertung der Fragebögen. Auch andere Untersuchungen befassten sich mit der Validierung dieses Messinstruments: Ndosí und Kollegen bestätigten in zwei Untersuchungen die interne Konsistenz des Messinstruments.

Auf die Frage im Kontext mit einem bestimmten Versorgungsaspekt („Wie wichtig ist es jetzt für Sie, mehr über die folgenden Dinge zu wissen“) antwortet der Patient jeweils mit „gar nicht wichtig“, „ein bisschen wichtig“, „mäßig wichtig“, „sehr wichtig“ oder „äußerst wichtig“. Abgefragt wird der Informationsbedarf zu folgenden Aspekten:

- Umgang mit Schmerz
- Bewegung
- emotionales Befinden
- Krankheitsbild
- medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren
- Selbsthilfeorganisationen

Bezogen auf die „Reichweite“ der rheumatologischen Versorgung besteht nach wie ein Versorgungsdefizit, welches sich insbesondere durch lange Wartezeiten auf Ter-

mine bei den internistischen Rheumatologen äußert. Hauptgrund für dieses Defizit beim Zugang zur spezialisierten Versorgung ist der nach wie vor bestehende Rheumatologenmangel.

Neben den Ergebnissen der aufgeführten Untersuchungen belegen dies auch die Daten der Kerndokumentation der regionalen Rheumazentren 2012: Im Mittel verging ein Jahr, bis der Erstkontakt zum internistischen Rheumatologen hergestellt war (DRFZ, 2012).

In diesem Kontext wurde bereits im Jahr 1994 der „Soll-Zustand“ für 2008 bezogen auf die Anzahl internistischer Rheumatologen im Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wie folgt definiert: Mindestens ein internistischer Rheumatologe sollte 50.000 erwachsenen Einwohnern gegenüberstehen. Damit wären mindestens 1.350 internistische Rheumatologen erforderlich (DGRh, 1994). Der „Ist-Zustand“ sieht derzeit allerdings anders aus: Ende 2012 ergab sich eine Gesamtzahl von 713 Rheumatologen, die ambulant vertragsärztlich tätig waren; 2013 waren es 741 (GBE, 2015).

Vor diesem Hintergrund sind weitere Fortschritte bezogen auf die Kooperation und Vernetzung der an der Versorgung Beteiligten von besonderer Bedeutung, um zum einen die Reichweite der rheumatologischen Versorgung zu vergrößern. Zum anderen kann nur eine verbesserte Zusammenarbeit zwischen Primär- und Facharzt eine hohe Versorgungsqualität gewährleisten - das belegen auch die Ergebnisse der Untersuchungen zur Realisierung der T2T-Empfehlungen in der Praxis. Bezogen auf die Koordination des zeit- und zielgerichteten Übergangs vom Hausarzt zum Facharzt konnten Westhoff und Kollegen im Rahmen ihrer Untersuchung von Zuweisungsabläufen in den Jahren 2008/2009 positiv zu bewertende Weiterentwicklungen feststellen; die Betrachtung der ESPOIR-Kohorte zwischen 2002 und 2005 durch Fautrel und Kollegen hatte in diesem Zusammenhang noch signifikante Schwächen des „indirekten“ Zugangs zur spezialisierten Versorgung offenbart. Im Hinblick auf die Symptombdauer der Patienten bei der rheumatologischen Erstvorstellung zeigen die Ergebnisse der betrachteten Untersuchungen allerdings durchgehend entscheidende Defizite und damit die Grenzen der bisherigen Bemühungen zur Behebung bestehender Versorgungsdefizite auf.

Neue Versorgungsformen und -verträge könnten in Zukunft die Grundlage für interdisziplinär strukturierte Abläufe bilden und damit eine optimale Nutzung der Ressourcen des Rheumatologen ermöglichen. In diesem Kontext ist das Modell der „Versorgungs-

landschaft Rheuma“ mit dem Zweck der Etablierung einer koordinierten und arbeitsteiligen Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Rheumatologe als „patientenbezogener Versorgungsverbund“ bereits in Punkt 4.2.1 erläutert worden.

Am Anfang stehen hingegen Beratungen zur Ausgestaltung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) für die Rheumatologie, deren wichtigste Strukturqualitätsanforderung in der Bildung eines interdisziplinären Teams besteht. Diese Versorgungsform soll hauptsächlich für Patienten mit schweren Verläufen rheumatologischer Erkrankungen bestimmt sein, teilnehmen könnten Krankenhäuser, MVZs und rheumatologische Schwerpunktpraxen. Details zur ASV regelt die im März 2013 vom G-BA beschlossene Richtlinie über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V (ASV-RL). Sie gibt den formalen Rahmen für den neuen Versorgungsbereich vor und regelt die Anforderungen an Diagnostik und Behandlung von Patienten im Rahmen der ASV (G-BA, 2013). Die jeweiligen Erkrankungen und hochspezialisierten Leistungen werden weiterhin über die entsprechenden ICD-Codes konkret benannt und der krankheitsspezifische Behandlungsumfang sowie die Anforderungen an Personal, Ausstattung und Qualitätssicherung bestimmt. Im Anschluss an die derzeit vom G-BA entwickelten Konkretisierungen für das Marfan-Syndrom und onkologische Erkrankungen (Schwerpunkt gynäkologische Tumoren) sollen die Regelungen bezogen auf rheumatologische Erkrankungen formuliert werden.

Seit April bzw. Juli 2014 existiert die ASV für Patienten mit Tuberkulose sowie gastrointestinalen Tumoren. Was die ASV als sektorenübergreifende Patientenversorgung in der Rheumatologie konkret zu leisten vermag, ist aufgrund des gegenwärtigen Beratungsstandes und erster Erfahrungen noch nicht absehbar. Organisatorische Probleme könnten beispielsweise durch die Abstimmung des an der Versorgung beteiligten „Kernteam“ resultieren (bestehend aus Fachärzten für Rheumatologie sowie fakultativ Fachärzten für Pneumologie, Nephrologie, Gastroenterologie sowie Schmerztherapeuten): Deren gleichzeitige Präsenz gilt es zu koordinieren, damit Betroffene die Leistungen vor Ort erhalten können. Darüber hinaus stellen die Aspekte Dokumentation und Vergütung in der ASV eine besondere Herausforderung dar: Im Appendix zum jeweiligen Indikationsgebiet in der entsprechenden G-BA-Richtlinie sind sowohl Gebührenordnungspositionen aus dem EBM erfasst als auch die geplanten Leistungen, welche bislang nicht im EBM enthalten sind. Im „Ergänzten Bewertungsausschuss“

aus DKG, KBV und GKV wurde vor diesem Hintergrund ein eigenes Vergütungssystem beschlossen (VRA, 2013; KBV, 2014).

In der Versorgung von Patienten mit Rheuma könnte ferner ein Disease Management Programm (DMP) langfristig eine komplementäre Ergänzung zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung darstellen: Während die ASV Rheumatologie auf die schweren Verlaufsformen der Erkrankung ausgerichtet ist, könnte ein DMP durch die Koordination sektorenübergreifender Behandlungsabläufe und Verbesserungen der medizinischen Versorgungsqualität eben diese schweren Verläufe verhindern.

Zum DMP Rheuma wird gegenwärtig durch das IQWiG eine Literaturrecherche durchgeführt, die Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA ist für das 1. Quartal 2016 geplant (IQWiG, 2014). Im Rahmen eines strukturierten Verfahrens hatte der G-BA neben der RA auch die chronischen Erkrankungen Herzinsuffizienz, Osteoporose und Rückenschmerz für die Etablierung neuer DMPs ausgewählt und dabei folgende Kriterien zugrunde gelegt (G-BA, 2014):

- Möglichkeiten zur Verbesserung der Versorgungsqualität
- Verfügbarkeit evidenzbasierter Leitlinien
- Beeinflussbarkeit des Krankheitsverlaufs durch Eigeninitiative des Versicherten
- Umsetzbarkeit eines DMP zur vorgeschlagenen Krankheit
- Epidemiologie und Krankheitsverlauf
- an der Versorgung beteiligte Sektoren (sektorenübergreifender Behandlungsbedarf)
- hoher finanzieller Aufwand der Behandlung und Folgekosten
- Erfahrungen mit DMP aus dem In- und Ausland

Die aktuellen Entwicklungen belegen, dass neue Versorgungsformen zur Vereinbarung interdisziplinär strukturierter Abläufe – nicht nur in der Rheumatologie - zunehmend an Bedeutung gewinnen. Dennoch ist in diesem Fachbereich nur über eine Erhöhung der Zahl ambulant tätiger internistischer Rheumatologen zu erwarten, dass sich die Wartezeiten für Neuvorstellungen deutlich verkürzen und gleichzeitig eine gute und zeitnahe Versorgung der Langzeitpatienten gewährleistet bleibt.

Bezogen auf die universitäre Rheumatologie bemängelten Kalden und Kollegen bereits im Jahr 2011, dass die Rheumatologie als eine anerkannte Disziplin der Inneren Medizin nicht entsprechend ihrer wissenschaftlichen, klinischen und sozioökologischen Bedeutung an deutschen Universitätskliniken vertreten ist.

Erforderlich seien mehr unabhängige rheumatologische Lehrstühle mit einem eigenständigen Budget und damit mehr universitäre Weiterbildungsstellen.

Im Jahr 2014 gab es an den 36 medizinischen Fakultäten in Deutschland nur fünf eigenständige rheumatologische Professuren, derzeit (Stand März 2015) verfügen sechs Universitäten über *eigenständige* W3- oder C4-Lehrstühle für internistische Rheumatologie:

- Berlin (Campus Charité Mitte): Prof. Gerd Burmester
- Erlangen: Prof. Georg Schett
- Freiburg: Prof. Reinhard Voll
- Gießen: Prof. Ulf Müller-Ladner
- Hannover: Prof. Reinhold Schmidt
- Lübeck: Prof. Gabriela Riemekasten (seit 01.03.2015)

Darüber hinaus gibt es eine Universität (Frankfurt: Prof. Harald Burkhardt) mit einer eigenständigen internistisch-rheumatologischen Abteilung, welche zwar durch eine „weisungsfreie“ C3-Professur für internistische Rheumatologie geleitet, aber als Funktionsbereich einer größeren Klinik geführt wird. Angesichts dieser Zahlen ist die universitäre Vertretung des Fachbereichs internistischen Rheumatologie aktuell – und nach wie vor – als unterrepräsentiert zu bewerten (Rautenstrauch, 2015 [persönliche Auskunft]); die Veröffentlichung einer DGRh-Untersuchung in diesem Kontext ist für Juli/August 2015 vorgesehen.

Gleichzeitig ist die Nachwuchsförderung in der ambulanten Rheumatologie - analog der Weiterbildung zum Allgemeinarzt – als eine wesentliche Maßnahme nicht außer Acht zu lassen. Vor diesem Hintergrund wurden vom BDRh über ein Industrie-unterstütztes Pilotprojekt in den Jahren 2009-2011 bereits erste Weiterbildungsstellen in Klinik und Praxis gefördert. Ein analoges - finanziell und damit auch zeitlich limitiertes - Nachfolge-Förderprogramm bietet der BDRh gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und dem Verband Rheumatologischer Akutkliniken (VRA) für Weiterbildungswillige in der Rheumatologie an: Die Weiterbildungsstipendien werden an Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt für Rheumatologie und Innere Medizin auf Antrag vergeben, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt werden (DGRh, 2013). Die Förderung soll Weiterbildungsabschnitte in Klinik oder Praxis einbeziehen, wobei der maximale Förderzeitraum 24 Monate beträgt. Laut Angaben der DGRh (Stand: 01.03.2015) werden jedoch keine Neuanträge mehr bewilligt (DGRh, 2014).

Die Initiativen zeigen, dass die Rheumatologie in Deutschland bereits zahlreiche Möglichkeiten ausschöpft, um zu einer Verbesserung der Versorgungssituation zu gelangen; von einer flächendeckenden und rechtzeitig zu erreichenden qualitativ hochwertigen Versorgung kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings (noch) nicht gesprochen werden.

Anknüpfend an die Ausführungen dieses Abschnittes zur Koordination der Versorgung und der Realisierbarkeit von Behandlungsempfehlungen, soll im Folgenden die Versorgungs*qualität* bezogen auf die Pharmakotherapie der RA im Fokus stehen. Festzuhalten ist, dass sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit RA in den letzten Jahren deutlich verbessert haben: Wirkstoffe aus der Gruppe der DMARDs – sowohl konventionelle als auch biotechnologisch hergestellte – greifen zielgerichtet in die Pathophysiologie der Erkrankung ein und sind dadurch imstande, die Krankheitsaktivität bis zum Zustand der Remission vermindern. Zwischen 1999 bis 2009 erhielten in Deutschland insgesamt neun biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe die Zulassung für die Indikation RA. Während die konventionellen DMARDs schon jahrzehntelang für die Basistherapie zur Verfügung stehen und die Kenntnisse über deren langfristiges Nutzen-Risiko-Verhältnis dementsprechend zahlreich sind, kann eine Beurteilung der aktuell zugelassenen bDMARDs bezogen auf deren Effektivität und Sicherheit auf lange Sicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt erst ansatzweise erfolgen. Eine Übersicht zur aktuellen Evidenzlage biologischer DMARDs soll dieses Problem aufgreifen und ferner eine Gegenüberstellung der gegenwärtig zugelassenen Wirkstoffe ermöglichen. Folgende wesentliche Fragstellungen in Bezug auf die Therapie mit bDMARDs sollen im Anschluss beantwortet werden:

1. Welche Kombinationen wurden untersucht?
2. Kann anhand der gegenwärtigen Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der bDMARDs eine Prioritätensetzung bezogen auf die Wirkstoffauswahl erfolgen?
3. Wie hoch ist das Infektionsrisiko unter eine bDMARD-Therapie?
4. Sofern bDMARD vs. bDMARD untersucht wurde - zu welchen Ergebnissen kamen die Head-to-Head-Studien?

6.5 Aktuelle Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von bDMARDs

Zur Erstellung der Übersicht werden die unter Punkt 6.2 genannten Informationsquellen benutzt.

6.5.1 Studienauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien und Suchmethodik

Um die Fülle an relevanten Studien einzugrenzen, werden die Einschluss- (E) und Ausschlusskriterien (A) wie folgt gefasst:

Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche zur aktuellen Evidenzlage biologischer DMARDs

E1: Population	Ausschließlich erwachsene Patienten mit Rheumatoider Arthritis
A1: Population	- Patienten mit sonstigen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises - zu geringe Probandenzahlen (< 200)
E2: Prüf- und Vergleichsintervention	<u>Prüfintervention:</u> Ein aktuell in Deutschland für die Indikation RA zugelassenes bDMARD <u>Vergleichsintervention:</u> Ein anderes bDMARD, ein sDMARD oder Placebo unter Beachtung des geltenden Zulassungsstatus
A2: Prüfintervention	- Ein in Deutschland für die RA-Therapie (noch) nicht zugelassener Wirkstoff (z.B. JAK-Inhibitor Tofacitinib, andere monoklonale Antikörper in der Entwicklung, d.h. in Studienphase I oder II befindlich (siehe A3: Fragestellung) sowie sonstige Wirkstoffe mit abweichender Zulassung - Andere für die RA-Therapie zugelassene Wirkstoffe (Glucocorticoide, NSAR, Coxibe, sDMARDs)

E3: Fragestellung <i>(Relevant für die Suche in ClinicalTrials.gov*)</i>	Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit <i>(*Phase III-Studien,</i> <i>„Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study“)</i>
A3: Fragestellung <i>(Relevant für die Suche in ClinicalTrials.gov*)</i>	- Untersuchung von Therapiestrategien; - Ermittlung von Pharmakokinetik und – dynamik, Toxizität, Metabolismus und therapeutischer Dosis (<i>*Phase I- und II-Studien</i>); - Vergleich von Applikationsformen (z.B. subkutane vs. intravenöse Applikation)
E4: Outcome	- klinisches Ansprechen (ermittelt durch ACR-Response-Kriterien* oder DAS28) - körperlicher Funktionsstatus (ermittelt durch HAQ) - strukturelle Gelenkveränderungen (ermittelt durch radiografisch messbare Progression) - unerwünschte Arzneimittelwirkungen
E5: Studientyp	RCT
E6: Studiendauer	Mindestens 24 Wochen

* Die ACR-Kriterien werden zur Klassifikation der RA genutzt (siehe Punkt 3.1), dienen aber auch als Hilfsmittel für die Vergleichbarkeit von Patienten in klinischen Studien:

Die ACR-Response-Kriterien ACR 20, 50, 70 bezeichnen die Verbesserung der vordefinierten Symptome in Prozent.

Aufgrund der Zulassungen der in Deutschland aktuell verfügbaren biotechnologischen Basistherapeutika wurde der Suchzeitraum auf die letzten 20 Jahre begrenzt.

- **In Pubmed wurde folgender Suchterm benutzt:**

((“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh]) NOT “Arthritis, Juvenile”[Mesh]) AND “Antirheumatic Agents”[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND hasabstract[text] AND (“1995/01/01”[PDat] : “2014/12/31”[PDat]) AND Humans[Mesh])

→ die Suche wurde am 01.11.2014 durchgeführt, es resultierten 960 Treffer

- **Über Dimdi.de wurde im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) mit folgenden Suchtermen gesucht (aufgrund der begrenzten Anzahl der pro Anfrage möglichen Und/Oder-Verknüpfungen, wurde die Suche in drei Schritte aufgeteilt):**

1. Suchformulierung: (((TI=rheumatoid arthritis AND TI=Infliximab) OR TI=Etanercept) OR TI=Adalimumab) OR TI=Certolizumab) AND PY=1995 to 2014 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND AI=Abstract Online

2. Suchformulierung: (((TI=rheumatoid arthritis AND TI=Golimumab) OR TI=Tocilizumab) OR TI=Rituximab) OR TI=Abatacept) AND PY=1995 to 2014 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND AI=Abstract Online

3. Suchformulierung: (TI=rheumatoid arthritis AND TI=Anakinra) AND PY=1995 to 2014 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND AI=Abstract Online

→ die Suche wurde am 01.11.2014 durchgeführt, es resultierten 563 + 417 + 13 Treffer

- **In ClinicalTrials.gov wurde für alle neun Wirkstoffe („Interventions“) folgender Suchterm benutzt (Beispiel für Abatacept)**

Search of: Completed | Exclude Unknown | Studies With Results | Interventional Studies | rheumatoid arthritis | "Abatacept" | Adult, Senior | Phase 3 | received from 01/01/1995 to 31/12/2014

Die Suche wurde dabei auf abgeschlossene Interventionelle Studien der Phase III mit verfügbaren Ergebnissen (siehe Einschlusskriterien) beschränkt.

Im Suchfeld „Conditions“ wurde jeweils *rheumatoid arthritis*, im Suchfeld „Interventions“ der jeweilige Wirkstoff eingegeben.

Unter „Additional Criteria“ erfolgte die Einschränkung auf erwachsene Probanden und den Zeitraum.

Abbildung 17: ClinicalTrials.gov - Erstellung des Suchterms

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov search page. At the top, there is a search bar with the example text "Heart attack" AND "Los Angeles". Below the search bar, there are navigation links: "Advanced Search", "Help", "Studies by Topic", and "Glossary". A banner for "Now Available for Public Comment" is visible. The main navigation menu includes "Find Studies", "About Clinical Studies", "Submit Studies", "Resources", and "About This Site". The search results are filtered for "Completed", "Interventional Studies", and "Studies With Results". The search terms are "rheumatoid arthritis" and "Abatacept". The "Additional Criteria" section includes filters for Gender (All Studies), Age Group (Adult 18-65, Senior 66+), Phase (Phase 3), Funder Type (NIH, Other U.S. Federal Agency, Industry, All others), Safety Issue (Has an outcome measure designated as a safety issue), and date ranges for "First Received" (01/01/1995 to 31/12/2014) and "Last Updated".

6.5.1.1 Selektion der Suchtreffer

1. In PubMed wurde zunächst ein Titel-Screening durchgeführt. Sofern anhand des Titels eindeutig erkennbar, wurden Studien ausgeschlossen, auf die eines der Einschlusskriterien E1 bis E6 nicht zutraf. Am häufigsten konnten die Kriterien E2, E3 und E5 bereits im Rahmen dieses Suchschritts für die Selektion angewendet werden.

Beispiele für ausgeschlossene Studien:

A2: [Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis](#). Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF; ORAL Start Investigators. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377-86.

A2 und A3: [Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part \(proof-of-concept and dose-finding\), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy](#). Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, Zhuang Y, Hsu B. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1616-25.

A3: [Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial.](#) Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, Guérette B, Kupper H, Redden L, Arora V, Kavanaugh A. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32

A2 und A3: [Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses \$\geq 15\$ mg may be overcome with subcutaneous administration.](#) Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1549-51

A2: [Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen.](#) Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G; LEADER Study Group. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):1132-40.

A5: [Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study.](#) Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, Singh N, Lepley D, Genovese MC. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):362-71

2. Die resultierenden Studien wurden im nächsten Schritt den Suchtreffern aus Central und ClinicalTrials.gov gegenübergestellt, welche zuvor ebenfalls – sofern durch das Titel-Screening möglich – bezogen auf die eingangs definierten Kriterien selektiert wurden. Doppelpublikationen ohne Zusatzinformation wurden aussortiert.

Beispiel: Gefundene Resultate zur AMPLE-Studie im Suchkontext mit dem Wirkstoff Abatacept:

In PubMed:

[Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial.](#) Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado M, Fleischmann R. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):86-94.

In ClinicalTrials.gov:

Abbildung 18: ClinicalTrials.gov – Suchresultat
(am Beispiel des Wirkstoffes Abatacept)

14	Completed Has Results	Methotrexate-Inadequate Response Study	Condition: Rheumatoid Arthritis (RA) Interventions: Drug: Subcutaneous (SC) Abatacept; Drug: Intravenous (IV) Abatacept Number Enrolled: 1482
15	Completed Has Results	Phase III B Subcutaneous Abatacept Monotherapy Study	Condition: Rheumatoid Arthritis (RA) Interventions: Drug: abatacept; Drug: Methotrexate (MTX) Number Enrolled: 100
16	Completed Has Results	Abatacept Versus Adalimumab Head-to-Head	Condition: Rheumatoid Arthritis Interventions: Drug: Abatacept; Drug: Adalimumab Number Enrolled: 869
17	Completed Has Results	Remission and Joint Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis	Condition: Rheumatoid Arthritis Interventions: Drug: Abatacept; Drug: placebo; Drug: methotrexate Number Enrolled: 1052
18	Completed Has Results	Methotrexate - Inadequate Response Device Sub-Study	Condition: Rheumatoid Arthritis (RA) Intervention: Device: Abatacept combination product (ACP) Number Enrolled: 62
19	Completed Has Results	Phase III B Switching From Intravenous to Subcutaneous Study	Condition: Arthritis, Rheumatoid Intervention: Drug: Abatacept Number Enrolled: 123

★869 entspricht der „Number Enrolled“, randomisiert wurden tatsächlich 646 Patienten (siehe Tabelle)

In Central:

Abbildung 19: Cochrane Central Register of Controlled Trials – Suchresultat
(am Beispiel des Wirkstoffes Abatacept)

The screenshot shows the DIMDI search interface. On the left is a navigation menu with options like 'Einfache Suche', 'Erweiterte Suche', and 'Datenbankauswahl'. The main content area displays search results for 'Abatacept' in the Cochrane Central Register. A shopping cart at the top right shows 0 items. The search results section includes a search formulation: '(TI=rheumatoid arthritis AND TI=Abatacept) AND PY=1995 to 2014 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND AI=Abstract Online'. Below this, there are navigation links and a 'Volltext-Angebot' section. The main entry for the study is displayed with the following details:

- ND:** CN-01028371
- Schlagwörter:** 20141231
- DC:** 2014 Issue 12
- ISC:** 2014 Issue 12
- Autoren:** Weinblatt ME; Schiff MH; Fleischmann R; Valente R; Van Der Heijde D; Citera G; Zhao C; Maldonado MA
- Titel:** Head to head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis: Key efficacy and safety results from the ample (abatacept versus adalimumab comparison in biologic-naive RA subjects with background methotrexate) trial.
- Quelle:** Arthritis and rheumatism; VOL: 64; p. S1031 /2012/
- PU:** John Wiley and Sons Inc.
- Sprache:** English
- Institution:** M.E. Weinblatt, Rheumatology and Immunology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, United States
- DT:** REFERENCE-NEW; Journal: Conference Abstract
- Schlagwörter:** human/*; rheumatology/*; rheumatoid arthritis/*; health practitioner/*; college/*; safety/*; patient; arm; injection site reaction; infection; kinetics; disease duration; abatacept/*; adalimumab/*; methotrexate/*
- CT:** EMBASE - 71000445
- NOTE:** DOI - http://dx.doi.org/10.1002/art.37735
- AB:** Background/Purpose: The availability of multiple biologic agents to treat rheumatoid arthritis (RA) has created a need for comparative assessment. AMPLE (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate) is the first head-to-head study powered to

3. Abschließend erfolgte durch ein Screening der Abstracts der zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Studien eine abschließende Selektion bezogen auf die Kriterien Population, Studientyp, Studiendauer und (primärem) Outcome.

4. Die Suchergebnisse (n = 22) werden im Folgenden – differenziert nach TNF- und Nicht-TNF-blockierenden Wirkstoffen – dargestellt.

6.5.2 Ergebnis TNF-blockierende Wirkstoffe

Wirkstoff, Handelsname Anbieter	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Zusammenfassung der Studienergebnisse unter Begrenzung auf die in den Einschlusskriterien definierten Outcomes
<p>Certolizumab, CIMZIA</p> <p>UCB</p>	<p>Keystone et al., 2008 (RAPID 1) Intervention/Kontrolle: <i>Certolizumab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>992 (52 Wochen)</i> Prim. Zielkriterien: <i>ACR 20, radiografische Progression</i></p> <p>Smolen et al., 2009 (RAPID 2) Intervention/Kontrolle: <i>Certolizumab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>634 (24 Wochen)</i> Prim. Zielkriterium: <i>ACR 20</i></p>	<p><i>ACR-Ansprechen:</i> In beiden klinischen Studien wurde im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant größeres ACR-20-Ansprechen in der Verum-Gruppe erreicht. ACR 20 in Woche 24: - RAPID 1: 14 % vs. 59 % - RAPID 2: 9 % vs. 57 %</p> <p><i>Radiografische Progression:</i> Patienten unter Certolizumab wiesen in Woche 24 und Woche 52 eine signifikant geringere radiologische Progredienz auf als Patienten, die Placebo erhielten</p>
<p>Infliximab, REMICADE</p> <p>MSD</p>	<p>Breedveld et al., 2004 (ATTRACT) Intervention/Kontrolle: <i>Infliximab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>340 (102 Wochen)</i> Prim. Zielkriterien: <i>ACR 20 (Woche 30), radiografische Progression (Woche 54), körperlicher Funktionsstatus</i></p> <p>Van Vollenhoven et al., 2009 (SWEFOT) Intervention/Kontrolle: <i>Infliximab+MTX vs. Sulfasalazin + Hydroxychloroquin+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>258 (9 Monate)</i> Prim. Zielkriterium: <i>DAS28: Reduktion um $\geq 1,2$; Zielwert $\leq 3,2$</i></p>	<p>ATTRACT: Ein höhergradiges klinisches Ansprechen (ACR) im Vergleich zur alleinigen Gabe von MTX wurde in den Wochen 30 und 54 beobachtet. Eine Reduktion der Progressionsrate wurde in allen mit Infliximab behandelten Gruppen nach 54 Wochen festgestellt</p> <p>SWEFOT: Für Patienten, bei denen eine MTX-Monotherapie erfolglos blieb, ist die zusätzliche Gabe des TNF-Blockers Infliximab der Hinzufügung konventioneller DMARDs (hier Sulfasalazin + Hydroxychloroquin) klinisch überlegen: 39 % der Infliximab-Gruppe erreichten das primäre Zielkriterium gegenüber nur 25 % der DMARD-Kombi-Gruppe</p>
<p>Golimumab, SIMPONI</p>	<p><u>Ohne Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren</u></p> <p>Keystone et al., 2009 (GO-FORWARD) Intervention/Kontrolle:</p>	<p><i>Körperlicher Funktionsstatus:</i> In beiden Studien zeigte sich beim HAQ in Woche 24 unter Golimumab eine klinisch rele-</p>

<p>MSD</p>	<p><i>Golimumab+MTX vs. MTX vs. Golimumab</i> Patientenzahl (Studiendauer): 444 (24 Wochen) Prim. Zielkriterien: ACR 20, körperlicher Funktionsstatus</p> <hr/> <p><u>Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren erfolgte</u></p> <p>Smolen et al., 2009 (GO-AFTER) Intervention/Kontrolle: <i>Golimumab vs. Placebo (Fortsetzung einer begleitenden DMARD-Therapie mit MTX, Sulfasalazin und/oder Hydroxychloroquin während der Studie war zulässig)</i> Patientenzahl (Studiendauer): 461 (24 Wochen) Prim. Zielkriterium: ACR 20 nach 14 Wochen</p>	<p>vante und statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit der Kontrollgruppe.</p> <p>Anmerkung: Als klinisch signifikante Verbesserung gilt eine Abnahme des HAQ um mindestens 0,5 Einheiten.</p> <p>ACR-Ansprechen: - GO-FORWARD: 28 % (MTX) vs. 60 % (Golimumab+MTX) - GO-AFTER: 16 % (Placebo) vs. 31 % (Golimumab)</p>
<p>Etanercept, ENBREL</p> <p>Pfizer</p>	<p>Weinblatt et al., 1999 Intervention/Kontrolle: <i>Etanercept+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): 234 (6 Monate) Prim. Zielkriterium: ACR 20</p> <p>Van der Heijde et al., 2006 (TEMPO) Intervention/Kontrolle: <i>Etanercept+MTX vs. MTX vs. Etanercept</i> Patientenzahl (Studiendauer): 686 (36 Monate) Prim. Zielkriterien: ACR 20, 50 und 70 sowie radiografische Progression</p>	<p>Weinblatt et al.: Nach 3 und 6 Monaten waren die Raten des ACR-20-Ansprechens bei den mit Etanercept behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20 in der Verum-Gruppe: 62% und 59% vs. 23% und 11% unter Placebo)</p> <p>TEMPO: Alle betrachteten ACR-Ansprechraten waren unter der Kombinationstherapie signifikant höher als bei einer der beiden Monotherapien; die radiografische Progression war in der Etanercept+MTX-Gruppe signifikant niedriger</p>
<p>Adalimumab, HUMIRA</p> <p>AbbVie</p>	<p>Weinblatt et al., 2003 (ARMADA) Intervention/Kontrolle: <i>Adalimumab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): 271 (24 Wochen) Prim. Zielkriterium: ACR 20</p> <p>Furst et al., 2003 (STAR) Intervention/Kontrolle: <i>Adalimumab vs. Placebo</i></p>	<p>ARMADA: In der Verumgruppe wurde eine signifikant höhere ACR20-Ansprechraten festgestellt (60,3%) als in der MTX/Placebo-Gruppe (14,5%).</p> <p>STAR: Die zusätzliche Gabe von Adalimumab wurde gut toleriert, die Studienergebnisse belegen sowohl Sicherheit als auch Wirksamkeit der Substanz</p>

	<p><i>(Fortsetzung einer begleitenden DMARD-Therapie war zulässig)</i> Patientenzahl (Studiendauer): 636 (24 Wochen) Prim. Zielkriterien: <i>unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Keystone et al., 2004 (DE019) Intervention/Kontrolle: <i>Adalimumab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): 619 (52 Wochen) Prim. Zielkriterien: <i>ACR 20, radiografische Progression und körperlicher Funktionsstatus nach 52 Wochen</i></p>	<p>DE019: Nach 52 Wochen lag die ACR20-Ansprechrates in der Verumgruppe bei 57%, in der Placebogruppe bei nur 24%. Die radiografische Progression war unter Adalimumab signifikant niedriger. Der körperliche Funktionsstatus – ermittelt durch den HAQ – verbesserte sich in der Verumgruppe um 0,6 Einheiten, unter Placebo nur um 0,25 Einheiten</p>
--	--	---

6.5.3 Ergebnis Nicht TNF-blockierende Wirkstoffe

Wirkstoff, Handelsname Anbieter	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Zusammenfassung der Studienergebnisse unter Begrenzung auf die in den Einschlusskriterien definierten Outcomes
<p>Abatacept, ORENCIA</p> <p>Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Weinblatt et al., 2006 (ASSURE) Intervention/Kontrolle: <i>Abatacept vs. Placebo</i> Patientenzahl (Studiendauer): 1456 (12 Monate) Prim. Zielkriterium: <i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Kremer et al., 2006 (AIM) Intervention/Kontrolle: <i>Abatacept+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): 656 (12 Monate) Prim. Zielkriterien: <i>ACR 20 (Monat 6) sowie körperlicher Funktionsstatus und radiografische Progression (nach 12 Monaten)</i></p> <p>Schiff et al., 2014 (AMPLE) Intervention/Kontrolle: <i>Abatacept+MTX vs. Adalimumab+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): 646 (24 Monate)</p>	<p>ASSURE: Die Rate an UEs war in beiden Gruppen ähnlich, allerdings stieg das Risiko unter Abatacept, wenn bereits eine Biologika-Therapie in der Vergangenheit erfolgt war</p> <p>AIM: Die ACR20-Ansprechrates nach 6 Monaten betrug 67,9% in der Abatacept-Gruppe und 39,7% unter Placebo. Der körperliche Funktionsstatus wurde in der Verum-Gruppe signifikant verbessert; die messbare Gelenkdestruktion deutlich verlangsamt</p> <p>AMPLE: Abatacept und Adalimumab erwiesen sich als ähnlich wirksam: - ACR20, 50 und 70 unter Abatacept: 59,7%, 44,7% und 31,1% - ACR20,50 und 70 unter Adalimumab: 60,1%, 46,6% und 29,3%</p>

	<p>Prim. Zielkriterien: <i>ACR 20, 50 und 70; unerwünschte Ereignisse</i></p>	<p>Auch die Zahl unerwünschter Ereignisse war ähnlich, allerdings traten unter Abatacept weniger schwerwiegende Infektionen (vs. zwei Tuberkulose-Fälle in der Adalimumab-Gruppe) sowie weniger Reaktionen an der Injektionsstelle auf (4,1% vs. 10,4%)</p>
<p>Tocilizumab, ROACTEMRA</p> <p>Roche / Chugai</p>	<p><u>Mehrheitlich ohne TNF-Inhibitor-Vorbehandlung:</u></p> <p>Genovese et al., 2008 (TOWARD) Intervention/Kontrolle: <i>Tocilizumab vs. Placebo (+ Beibehaltung konventioneller DMARD-Therapie)</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>1220 (24 Wochen)</i> Prim. Zielkriterium: <i>ACR 20</i></p> <p>Garnero et al., 2010 (OPTION) Intervention/Kontrolle: <i>Tocilizumab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>623 (24 Wochen)</i> Prim. Zielkriterium: <i>ACR 20</i></p> <p>Gabay et al., 2013 (ADACTA) Intervention/Kontrolle: <i>Tocilizumab vs. Adalimumab (beide s.c.)</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>326 (24 Wochen)</i> Prim. Zielkriterien: <i>DAS28-Änderung nach 24 Wochen, unerwünschte Ereignisse</i></p> <hr/> <p><u>Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren erfolgte:</u></p> <p>Emery et al., 2008 (RADIATE) Intervention/Kontrolle: <i>Tocilizumab+MTX vs. Placebo+MTX (Verum-Gruppe: 4 bzw. 8 mg/kg Tocilizumab)</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>499 (24 Wochen)</i> Prim. Zielkriterien: <i>ACR 20, DAS28-Reduktion</i></p>	<p>TOWARD: Die ACR20-Ansprechrates war in der Verum-Gruppe signifikant höher als unter Placebo: 61% vs. 25%</p> <p>OPTION: Die ACR20-Ansprechrates lag unter Tocilizumab bei 54%, in der Placebo-Gruppe betrug sie nur 26%</p> <p>ADACTA: Die DAS28-Veränderung nach 24 Wochen war in der Tocilizumab-Gruppe signifikant höher (- 3,3) als unter Adalimumab (- 1,8). Bezogen auf UEs waren die Ergebnisse für beide Wirkstoffe vergleichbar</p> <hr/> <p>RADIATE: In den Verum-Gruppen wurde eine ACR20-Ansprechrates von 50% (8mg/kg Tocilizumab) bzw. 30,4% (4mg/kg Tocilizumab) erzielt. In der Placebo-Gruppe lag der Wert nach 24 Wochen bei 10,1%. In allen Gruppen traten ähnlich viele UEs auf, deren Intensität als mild bis moderat bezeichnet wurde.</p> <p>Die DAS28-Reduktion war dosisabhängig (8mg- vs. 4mg-Tocilizumab-Gruppe: 30,1% vs. 7,6%)</p>

<p>Rituximab, MABTHERA</p> <p>Roche / Chugai</p>	<p>Cohen et al., 2006 (REFLEX) Intervention/Kontrolle: <i>Rituximab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>520 (24 Wochen)</i> Prim. Zielkriterium: <i>ACR 20</i></p> <p>Mease et al., 2010 (SUNRISE) Intervention/Kontrolle: <i>Rituximab+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>475 (72 Wochen; doppelblinde Phase: 32-48 Wochen, je nach Zeitpunkt der Randomisierung)</i> Prim. Zielkriterium: <i>ACR 20 nach 48 Wochen</i></p>	<p>REFLEX: ACR20: Nach 24 Wochen zeigten 51% der mit Rituximab-behandelten Patienten und lediglich 18% der Kontroll-Gruppe eine Verbesserung. Auch bezüglich der Parameter Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität und radiografische Progression erbrachte Rituximab klinisch relevante Vorteile</p> <p>SUNRISE: Die ACR20-Ansprechraten betrug 54% unter Rituximab und 45% unter Placebo.</p>
<p>Anakinra, KINERET</p> <p>Swedish Orphan Bio- vitrum</p>	<p>Fleischmann et al., 2003 (990757) Intervention/Kontrolle: <i>Anakinra vs. Placebo,</i> <i>(jeweils fakultativ + DMARD)</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>1414 (6 Monate)</i> Prim. Zielkriterium: <i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Cohen et al., 2004 (990145) Intervention/Kontrolle: <i>Anakinra+MTX vs. Placebo+MTX</i> Patientenzahl (Studiendauer): <i>906 (52 Wochen)</i> Prim. Zielkriterium: <i>ACR 20 nach 24 Wochen</i></p>	<p>Fleischmann et al.: Schwerwiegende UEs traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (Verum: 7,7% vs. 7,8% unter Placebo). Bei mehr als einem Prozent in jeder Gruppe handelte es sich dabei um eine Verschlechterung der RA. Schwerwiegende Infektionen wurden häufiger unter Anakinra beobachtet (2,1% vs. 0,4%).</p> <p>Cohen et al.: Unter Anakinra erzielten 38% der Patienten ACR20, unter Placebo nur 22%</p>

6.5.4 Zusammenfassung und Auswertung der Ergebnisse

1. Welche Kombinationen wurden untersucht?

Im Rahmen der Kombinationstherapien wurden fast ausnahmslos Kombinationen mit Methotrexat in klinischen Studien untersucht. Dies ist vor allem auf die Zulassung der entsprechenden Wirkstoffe zurückzuführen; für die Monotherapie zugelassen sind aktuell nur Tocilizumab, Etanercept, Adalimumab und Certolizumab (siehe Tabelle 5). Biologika wurden demzufolge in der Regel in der Kombination mit Methotrexat gegen eine Monotherapie mit Methotrexat verglichen.

2. Kann anhand der gegenwärtigen Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der bDMARDs eine Prioritätensetzung bezogen auf die Wirkstoffauswahl erfolgen?

Die Studienergebnisse lassen derzeit noch keine klare Aussage zur Überlegenheit eines Wirkstoffes zu. Bei der Entscheidung über die einzusetzende Therapie sind daher neben dem Zulassungsstatus des Medikaments patientenindividuelle Faktoren (Kontraindikationen, Begleiterkrankungen) sowie die Applikationsform einzubeziehen.

3. Wie hoch ist das Infektionsrisiko?

Nicht nur die Ergebnisse der aufgeführten Studien, sondern auch Daten des RABBIT-Registers zeigen, dass ein erhöhtes Risiko von Infektionen unter einer bDMARD-Therapie besteht. Dieses ist jedoch differenziert zu betrachten:

Zum einen nimmt es mit dem Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren zu. Dazu gehören bestehende Komorbiditäten sowie ein Alter > 60 Jahre. Zum anderen bestimmt auch die Kombination mit anderen zur RA-Behandlung eingesetzten Wirkstoffen das Risiko: So traten Infektionen unter Glucocorticoid / bDMARD-Komedikation häufiger als unter Glucocorticoid / sDMARD-Kombinationen.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang ebenfalls, dass vor allem Patienten mit einer schweren Form der RA bDMARDs erhalten - mit der Schwere der Erkrankung steigen sowohl Dosis als auch Anzahl der zum Einsatz kommenden Wirkstoffe.

Und: Je höher die Krankheitsaktivität und je schwerer die damit einhergehenden funktionellen Einschränkungen sind, desto höher ist das Infektionsrisiko. Au und Kollegen ermittelten, dass ein DAS28-Anstieg um 0,6 Punkte einer Erhöhung des Infek-

tionsrisikos um das 1,3-fache entspricht (Au et al., 2011; Listing et al., 2013).

4. bDMARD vs. bDMARD:

Zu welchen Ergebnissen kamen die Head-to-Head-Studien?

Aktuell (gemeint ist der Zeitpunkt der Suche) existieren zwei Studien - ADACTA und AMPLE - die zwei Biologika direkt miteinander vergleichen (Head-to-Head-Konzeption): Adalimumab und Tocilizumab wurden in der ADACTA-Studie geprüft. Die Studie ergab einen Hinweis darauf, dass bei der betrachteten Personengruppe durch Tocilizumab häufiger eine Remission resultierte als durch Adalimumab. In Bezug auf andere Behandlungsergebnisse ließ sich nicht ableiten, welcher der beiden Wirkstoffe ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil aufweist.

In der AMPLE-Studie erfolgte ein Direktvergleich zwischen Abatacept und Adalimumab – subkutan verabreicht. 646 Patienten, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten, wurden randomisiert. Nach 2 Jahren zeigte sich, dass beide Substanzen bzgl. der klinischen, funktionellen und radiologischen Parameter ähnlich wirksam waren, auch die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war vergleichbar.

Mehr Head-to-Head-Studien sind erforderlich, um zukünftig fundierte Aussagen bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit der Biologika im direkten Vergleich und möglicherweise - aufgrund ihres Nutzen-Risiko-Profiles – zur Überlegenheit eines Wirkstoffes treffen zu können.

Welchen Stellenwert die biologischen DMARDs im Rahmen der RA-Therapie einnehmen und wie die Empfehlungen deutscher, europäischer sowie internationaler Leitlinien diesbezüglich lauten, soll im folgenden Abschnitt analysiert werden.

Dabei liegt der Fokus auf Empfehlungen zu den medikamentösen Therapiemaßnahmen; ergänzend werden dennoch weitere für RA-Patienten relevante Versorgungsaspekte berücksichtigt. Denn pharmakotherapeutische Maßnahmen sind – nicht nur in der Rheumatologie - zunehmend als Bestandteil eines multidisziplinär ausgerichteten Therapiekonzeptes anzusehen.

6.6 Extraktion und Vergleich von Leitlinienempfehlungen

6.6.1 Hintergrund

Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde (Graham et al., 2011). Leitlinien können normativ Standards in allen Bereichen der Versorgungskette beschreiben, sei es Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation oder Nachsorge. Diese Versorgungsstandards beinhalten wesentliche Informationen über die in einem Gesundheitssystem angestrebte Versorgungsqualität. Die Bestimmung eines Versorgungsstandards ist eine zentrale Voraussetzung, um Aussagen über die Versorgungsqualität in einem Gesundheitssystem treffen zu können.

6.6.2 Suchquellen zur Identifikation von Leitlinien

6.6.2.1 AWMF (www.awmf.org)

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften wurde 1962 auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie von 16 Fachgesellschaften gegründet. Derzeit (Stand: Dezember 2014) sind 168 wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften Mitglied der AWMF. Die frei zugänglichen Leitlinien sind i.d.R. als Kurz- und Langfassung verfügbar, teilweise existieren auch Versionen für Patienten.

6.6.2.2 ÄZQ (www.leitlinien.de)

Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), gegründet 1995, ist ein wissenschaftliches Institut in gemeinsamer Trägerschaft von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. Zweck des ÄZQ ist die Unterstützung beider Trägerorganisationen im Bereich der Qualitätssicherung in der Medizin, der Patientensicherheit und Patienteninformation, der Evidenzbasierten Medizin, der medizinischen Leitlinien und Qualitätsindikatoren. Das ÄZQ kooperiert auf dem Gebiet der Leitlinien mit der AWMF. Über den Leitlinien-Informations- und Recherchedienst des

ÄzQ (www.leitlinien.de) finden sich Informationen zur Anwendung von Leitlinien, zur Leitlinien-Methodik und –Bewertung sowie Links zu Patientenleitlinien.

6.6.2.3 G-I-N (www.g-i-n.net)

Das Guidelines International Network (G-I-N) ist eine weltweite Vereinigung bestehend aus Organisationen, Wissenschaftlern und Ärzten, die sich die Entwicklung, Verbreitung und Anwendung medizinischer Leitlinien unter Berücksichtigung der Evidenzbasierten Medizin zum Ziel gesetzt hat.

Im Jahr 2002 wurde das G-I-N als gemeinnütziger Verein nach schottischem Recht gegründet, 2012 waren über 100 Institutionen aus 48 Ländern - inklusive der WHO - Mitglied des Netzwerks. Das G-I-N unterhält mit der "International Guideline Library" die weltweit größte Datenbank medizinischer Leitlinien. Folgende deutsche Organisationen sind G-I-N Mitglieder: Ärztekammer Berlin, ÄZQ, AWMF, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS), G-BA, IQWiG, ZZQ.

6.6.2.4 NICE (www.nice.org.uk)

Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurde 2004 als Nachfolgeorganisation des National Institute for Clinical Excellence gegründet. Die nicht-öffentliche Einrichtung ist zugehörig zum britischen Department of Health und dient sowohl dem englischen als auch dem walisischen National Health Service (NHS). Hauptaufgabe des NICE ist die Entwicklung und Verbreitung von Leitlinien, die Einrichtung kann als „Vorbild“ für das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bezeichnet werden.

6.6.2.5 SIGN (www.sign.ac.uk)

Das Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) kooperiert eng mit anderen Leitlinien-Entwicklern, insbesondere in Europa, und ist Mitglied im Guidelines International Network.

6.6.2.6 NGC (www.guideline.gov)

Träger des National Guideline Clearinghouse (NGC) ist die amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die frei zugängliche Leitliniendatenbank des NGC bietet Zugang zu Leitlinien zu mehr als 2000 Erkrankungsbildern.

6.6.2.7 MEDLINE (www.Pubmed.gov)

Der Aufbau der bibliografischen Datenbank MEDLINE wurde bereits unter Punkt 6.2.1 erläutert. Durch Verwendung des Suchfilters „Practice Guidelines“ unter der Sparte Article Types ist eine Eingrenzung der Suchtreffer auf den in diesem Kontext interessierenden Publikationstyp möglich.

6.6.3 Suchstrategie in Leitliniendatenbanken

6.6.3.1 Grundlegende Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Zur Beantwortung von Fragestellungen zum Versorgungsstandard sollen evidenzbasierte Leitlinien herangezogen werden. Unter evidenzbasierten Leitlinien werden Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen

- auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen
- mit einer - z.B. an die Kriterien des SIGN angelehnten - Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung versehen sind (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) (siehe Tabelle x und y) und / oder
- mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (AGREE Collaboration, 2003).

Um die strukturierte methodische Bewertung von Leitlinien zu gewährleisten, wurde 2003 von einem Netzwerk bestehend aus Wissenschaftlern und Gesundheitspolitikern das sog. **Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation**(AGREE)-Instrument entwickelt. Als dessen „Nachfolger“ erschien im Jahr 2010 die überarbeitete und aktualisierte Version AGREE-II (Brouwers et al., 2010).

Das AGREE-II-Instrument ist international am weitesten verbreitet und enthält 23 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind sechs Domänen zugeordnet, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben:

- ✓ Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck (*Scope and Purpose*)
- ✓ Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen (*Stakeholder Involvement*)
- ✓ Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung (*Rigour of Development*)
- ✓ Domäne 4: Klarheit der Gestaltung (*Clarity of Presentation*)

- ✓ Domäne 5: Anwendbarkeit (*Applicability*)
- ✓ Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit (*Editorial Independence*)

Jedes Beurteilungskriterium innerhalb der einzelnen Domänen wird auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Die Skala gibt an, inwieweit ein Kriterium in der zu bewertenden Leitlinie erfüllt ist.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt dabei jedoch nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte und damit evidenzbasierte Leitlinien können Empfehlungen enthalten, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen (Tricoci et al., 2009).

6.6.3.2 Von der Evidenz zur Empfehlung:

Leitlinien-Klassifizierung und Instrumente zur Bewertung der Evidenz

Nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) werden Leitlinien in vier Entwicklungsstufen von S1 bis S3 entwickelt und klassifiziert, wobei S3 die höchste Qualitätsstufe der Entwicklungsmethodik darstellt:

- S1: von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet („Handlungsempfehlung von Experten“)
- S2k: eine formale Konsensfindung hat stattgefunden („konsensbasierte Leitlinie“)
- S2e: eine systematische Literatur-Recherche hat stattgefunden („evidenzbasierte Leitlinie“)
- S3: Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie

Die Evidenzeinstufung einer medizinischen Leitlinie kann beispielsweise gemäß des schottischen SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) nach folgender Klasseneinteilung erfolgen (SIGN, 2014):

Tabelle 11: Definition der Levels of evidence (LoE) nach SIGN-Kriterien

1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1- Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3 Non-analytic studies, eg case reports, case series
4 Expert opinion

Je nach Fragestellung kann die Bewertung der Evidenz auch nach der vom Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) vorgeschlagenen Methodik erfolgen. Bei dieser Einteilung werden die Evidenzlevel zusätzlich bezüglich der zentralen Studienfrage differenziert: Handelt es sich um eine Therapie-Studie, geht es um die Bestimmung einer Krankheits-Prognose oder steht die (Differenzial)Diagnostik im Fokus? Die Einteilung der Evidenzlevel ist der des SIGN sehr ähnlich, allerdings werden nicht acht, sondern zehn Evidenzlevel definiert:

1a – 1c; 2a – 2c; 3a, 3b; 4; 5 (CEBM, 2011)

Abzugrenzen von diesen Klassifikationen zur Evidenzgüte sind die ebenfalls vom SIGN entwickelten Einteilungen zur Stärke von einzelnen Empfehlungen (GoR). Diese berücksichtigen neben der Qualität der Einzelstudien die Gesamtheit der Evidenz zu einer Frage, wobei Empfehlungen zwischen A und D vergeben werden.

Tabelle 12: Definition der Grades of recommendations (GoR) nach SIGN-Kriterien

A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 + + and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1 + directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B A body of evidence including studies rated as 2 + + directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 1 + + or 1 +

C A body of evidence including studies rated as 2 + directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 2 + +
D Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2 +

Eine vergleichbare Einteilung wird inzwischen auch in vielen deutschen Leitlinien verwendet, wobei sich die Empfehlungskategorien in der Regel an der im Verfahren der Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) verwendeten Unterteilung der Empfehlungsstärken A (hoch), B (mittel) und 0 (niedrig bzw. offen) orientieren (BÄK, KBV & AWMF, 2010).

Tabelle 13: Empfehlungsgrade der NVL

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	Symbol
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht	↑↑
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht	↑
0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden	↔

Dieses Nebeneinander unterschiedlicher Bewertungssysteme kann jedoch auch verwirren. Seit dem Jahr 2000 hat sich daher eine internationale Arbeitsgruppe GRADE Working Group (**G**radung of **R**ecommendations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) zur Aufgabe gemacht, diese zu ordnen und weitere wichtige Aspekte wie Relevanz und Durchführbarkeit mit zu berücksichtigen.

Das GRADE-System zur Bewertung der Evidenz und Formulierung von Empfehlungen gewinnt international zunehmend an Bedeutung.

Folgende Überlegungen sind maßgebend:

- ✓ Die explizite Unterscheidung zwischen der Qualität der Evidenz und der Stärke einer Empfehlung
- ✓ Die Gewissheit, dass sich alternative Behandlungsstrategien auf vielfältige patientenrelevante Endpunkte auswirken und diese Auswirkungen fast immer mit Vor- und Nachteilen in den einzelnen Endpunkten einhergehen
- ✓ Das Bewusstsein, dass Empfehlungen immer Wertvorstellungen beinhalten

- ✓ Die Einbeziehung von Überlegungen zum Ressourcenverbrauch, d.h. die Betrachtung von Kosten als Bestandteil der Abwägung zwischen den positiven und negativen Konsequenzen einer Maßnahme zu integrieren
- ✓ Die Entwicklung eines einfachen und gut handhabbaren Systems

(Atkins et al., 2004).

In Punkt 6.6.3.4 – 6.6.3.6 erfolgt die Extraktion der Leitlinien-Empfehlungen zu ausgewählten Versorgungsaspekten. Dabei ist folgendes zu berücksichtigen:

- Die Ersteller der eingeschlossenen Leitlinien verwendeten unterschiedliche Systeme zur Evidenz- (Level of Evidence [LoE]) und Empfehlungsgraduierung (Grade of Recommendation [GoR])
- Unter Punkt 6.6.3.3.4 sind die in den Leitlinien zur Anwendung kommenden Bewertungssysteme aufgeführt
- In den Extraktionstabellen wird, sofern vorhanden, der GoR zu den jeweiligen Empfehlungen (fett formatiert) angegeben
- Im Falle der beiden DGRh-Leitlinien sind die Empfehlungen nicht durch GoR-Angaben kategorisiert; die Stärke einer Empfehlung wird daher in Anlehnung an die von den Autoren verwendete Kennzeichnung (siehe Tabelle 6.6.3.3.4) verdeutlicht
- Die Empfehlungen werden in deutscher Sprache wiedergegeben
- Um Verzerrungen bei der Übersetzung zu vermeiden, wird auf eine eindeutige und handlungsorientierte Formulierung der Empfehlungen geachtet sowie darauf, dass sich ihre Empfehlungsgrade zusätzlich durch die Wahl der Hilfsverben ausdrücken. Dies geschieht in Anlehnung an die NVL-Syntax: Demnach kennzeichnet „*soll*“ nach der NVL-Syntax eine starke positive Empfehlung, „*sollte*“ steht für eine positive Empfehlung
- Die in der Originalsprache verwendeten Formulierungen werden in Klammern und in kursiver Schrift der deutschen Fassung angefügt, sofern dies für die Aussage der jeweiligen Empfehlung als notwendig erachtet wird
- Anmerkungen und Kommentare zu den Empfehlungen werden durch grüne Textfarbe gekennzeichnet
- Auf die GRADE-Systematik wird im Folgenden nicht näher eingegangen.

Bezogen auf alle eingeschlossenen Leitlinien sei an dieser Stelle jedoch einer der Grundpfeiler dieser Methodik noch einmal hervorgehoben, welcher als „Hinweis zum Lesen“ der folgenden Tabellen verstanden werden soll: Eine Leitlinie ist das Ergebnis von Selektionsprozessen – angefangen bei der Eingrenzung des Aufgabenbereichs

der Leitliniengruppe (adressierte Fragestellungen) über die Auswahl der für den betrachteten Aspekt relevanten Studienendpunkte bis hin zur Festlegung geeigneter Überprüfungskriterien (Qualitätsindikatoren) der Leitlinie in der Praxis. Auf dem Pfad von der Evidenz zur Empfehlung sind somit an vielen Stellen Werturteile enthalten, wodurch sich die von der GRADE-Working Group eingeführte Differenzierung zwischen der „Qualität der Evidenz“ zum einen und der „Stärke einer Empfehlung“ auf der anderen Seite erklärt.

6.6.3.3 Informationsbeschaffung

6.6.3.3.1 Spezifische Kriterien für den Leitlinieneinschluss

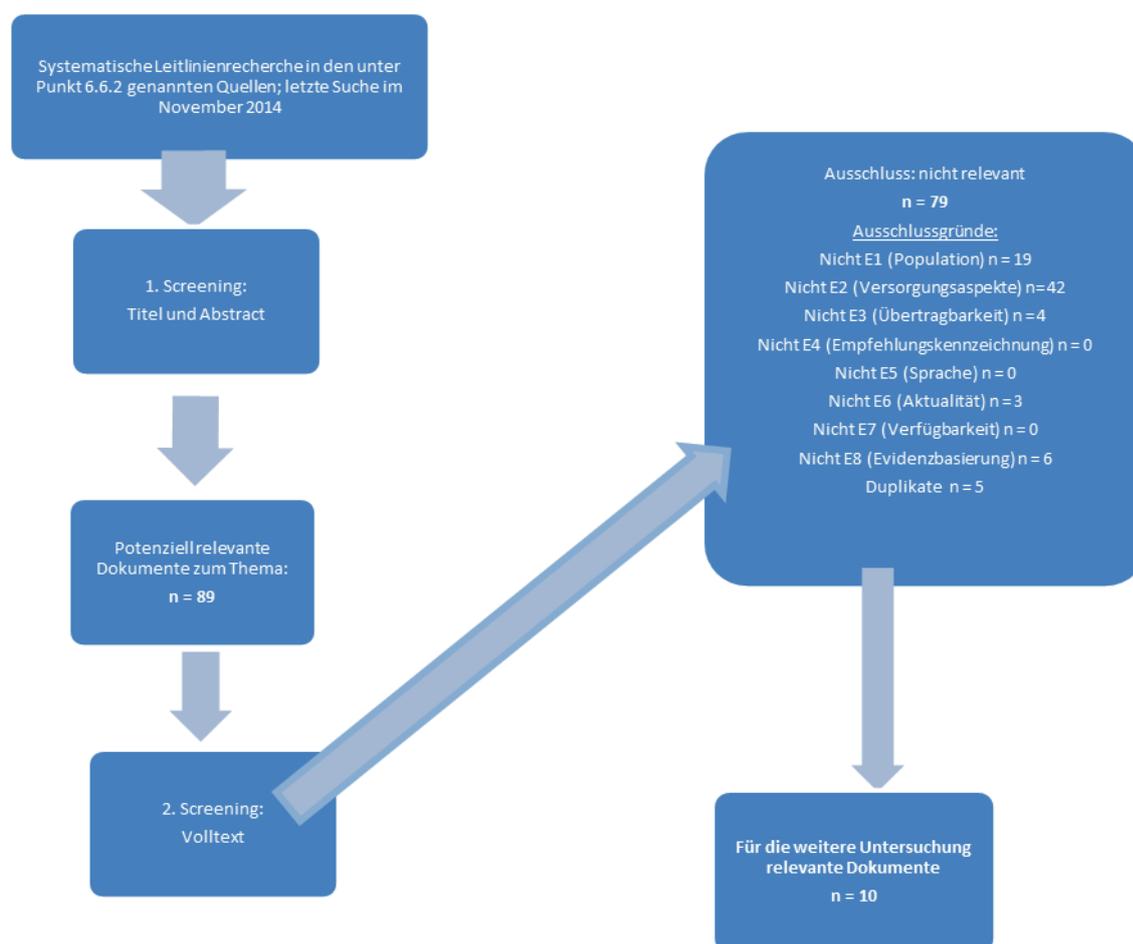
Tabelle 14: Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien für die Leitlinienrecherche

<p>E1. Population</p>	<p>Die Leitlinie wurde speziell für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt („target population“). Patienten mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sind nicht Teil der Zielpopulation</p>
<p>E2. Versorgungsaspekte</p>	<p>Die Leitlinie beinhaltet folgende Versorgungsaspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der RA • (Differenzial-)Diagnostik <p><u>Zwingend vorhanden sind Empfehlungen zu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentöse Therapiemaßnahmen bezogen auf frühe und / oder etablierte RA unter Berücksichtigung von Empfehlungen* <ul style="list-style-type: none"> • zu Grundsätzen der Therapie • zur Basistherapie (b- und sDMARDs) • zur symptomatischen (Schmerz-)therapie (NSAR/Coxibe) • zum Einsatz von Glucocorticoiden • zum kombinierten Einsatz der genannten Wirkstoffe inkl. Maßnahmen zur Therapie-Eskalation bzw. – Deeskalation <p><u>und / oder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplementäre Therapieansätze / nicht-medikamentöse Interventionen wie beispielsweise: <ul style="list-style-type: none"> • Physio- und Ergotherapie

	<ul style="list-style-type: none"> • Psychologische Interventionen • Maßnahmen zur Patienten-Schulung • Organisation der Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Koordination der Versorgungssektoren, d.h. Formulierung von Empfehlungen zur Multidisziplinarität in der Behandlung, Aufzeigen von „Versorgungspfaden“ für RA-Patienten • Einbeziehung des Patienten in Therapiegestaltung und Krankheitsmanagement • Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität <p>*sofern sich eine Leitlinie mit diesem Aspekt beschäftigt, sind diejenigen Dokumente nicht relevant, welche sich nur auf den Einsatz eines einzelnen Wirkstoffs - z.B. ein bestimmtes sDMARD, einen speziellen COX-Hemmer - beziehen; gleiches gilt, sofern nur eine isolierte Wirkstoffgruppe betrachtet wird (z.B. ausschließlich TNF-Blocker).</p>
E3. Übertragbarkeit	Die Leitlinie gibt Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einer anderen Industrienation; in letzterem Fall muss eine Übertragbarkeit auf die nationale Kranken- und Gesundheitsversorgung unter aktuellen Rahmenbedingungen gegeben sein
E4. Empfehlungskennzeichnung	Die jeweiligen Empfehlungen sind durch Verwendung einer formalen Kennzeichnung eindeutig identifizierbar, wobei die formale Darstellung unterschiedlich umgesetzt sein kann: Empfehlungen können durch Aufzählungszeichen, Nummerierungen, Umrahmungen, Überschriften oder Absätze vom Fließtext abgehoben werden. Ebenso ist es möglich, dass die Empfehlungen durch unterschiedliche Textformatierungen oder Pfeile (↑ und → und ↓) gekennzeichnet sind.
E5. Sprache	Deutsch, Englisch und Französisch
E6. Aktualität	Das Überarbeitungsdatum der Leitlinie ist nicht überschritten
E7. Verfügbarkeit	Eine Vollpublikation der Leitlinie ist vorhanden, d.h. es existiert eine verfügbare, vollständige und finalisierte Version der Leitlinie
E8. Evidenzbasierung	Die Einschlusskriterien zu diesem Punkt wurden bereits im Punkt 6.6.3.1 erläutert

Die letzte Suche wurde im November 2014 durchgeführt. Nach Titel und Abstract-Screening wurden insgesamt 89 Dokumente als potenziell relevant erachtet und im Volltext gesichtet. Nach Prüfung der allgemeinen und methodischen Einschlusskriterien konnten 10 für den Bericht relevante Leitlinien identifiziert werden.

Abbildung 20: Ablauf der Leitlinienrecherche



6.6.3.3.2 Übersicht der eingeschlossenen Leitlinien

Leitlinienname	Jahr	Land	Herausgeber / Organisation	Abkürzung
Deutsche Leitlinien				
Interdisziplinäre Leitlinie – Management der frühen rheumatoiden Arthritis (Klasse: S3)	2011	DE	<p>Federführend: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)</p> <p><u>Beteiligung weiterer AWMF-Gesellschaften:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM) - Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC) <p><u>Beteiligung weiterer Fachgesellschaften / Organisationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Deutsche Rheuma-Liga - Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK) e.V. - Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) 	DGRh 2011
Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus	2012	DE	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)	DGRh 2012

Europäische Leitlinien				
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 Update	2013	EU*	European League against Rheumatism (EULAR)	EULAR 2013 update
Clinical practice guideline Rheumatoid arthritis: Medical, social and organisational aspects of treatment (excluding surgery and drugs)	2007	FRA	Haute Autorité de Santé (HAS)	HAS 2007
Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline	2011	UK	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	SIGN 2011
Rheumatoid arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults	2009	UK	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	NICE 2009
British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first two years)	2006	UK	The British Society for Rheumatology (BSR)	BSR 2006
Außereuropäische Leitlinien				
American College of Rheumatology 2008: Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis	2008	USA	American College of Rheumatology (ACR)	ACR 2008
Canadian Rheumatology Association	2011	CAN	Canadian Rheumatology Association (CRA)	CRA 2011

Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (Part I)				
Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs: Part II Safety	2012	CAN	Canadian Rheumatology Association (CRA)	CRA 2012

Neben den beiden deutschen Leitlinien stammen fünf aus dem europäischen Ausland. Darunter befinden sich drei von verschiedenen Organisationen herausgegebene britische Leitlinien (SIGN 2011, NICE 2009 und BSR 2006) sowie eine französische (HAS 2007). Letztere beschäftigt sich ausschließlich mit den nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen und entspricht daher auch dem Einschlusskriterium E2 (siehe Tabelle 14); zwei weitere französische Leitlinien, die sich mit der medikamentösen Therapie bzw. der Diagnostik der frühen RA befassen [Rheumatoid arthritis: Early management (HAS 2007) und Rheumatoid arthritis: management of the current status (HAS 2007)] waren zum Zeitpunkt der Suche abgelaufen und befinden sich aktuell noch in Überarbeitung. Regelmäßige Überprüfungen (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1101438/fr/tableau-des-recommandations-de-bonne-pratique) im Dezember 2014 ergaben hierzu keine neuen Erkenntnisse.

Bei den von der europäischen EULAR 2013 herausgegebenen Empfehlungen (EULAR 2013 update) handelt es sich im eigentlichen Sinn um einen Guideline Clearing Report, d.h. eine aufgearbeitete qualitätsbewertete Zusammenstellung der im Jahr 2010 erschienenen Empfehlungen. Obwohl es sich demnach nicht um den Dokumententyp Leitlinie handelt, wird das Dokument nach Volltext-Sichtung als relevant erachtet und in die Gruppe der europäischen Leitlinien einsortiert*.

Vier Dokumente stammen aus dem außereuropäischen Ausland: Eine Leitlinie wurde in den USA (ACR 2008) erstellt. Zwei Leitlinien stammen aus Kanada (CRA 2011 und CRA 2012), wobei sich das Dokument aus dem Jahr 2012 gesondert mit dem Aspekt der Therapiesicherheit befasst.

6.6.3.3 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien – Teil 1

Leitlinie	Land	Zielpopulation / Anwendungsbereich	Adressaten (Diktion der Autoren)
DGRH 2011	DE	Alle Patienten mit dem Verdacht auf eine RA (angezeigt durch eine > 6 Wochen bestehende Gelenkschwellung in mehr als 2 Gelenken), alle Patienten mit früher RA (Dauer der Erkrankung bis 2 Jahre). Umfassender Anwendungsbereich: Hausärztliche und fachärztliche ambulante Krankenversorgung, Krankenhausversorgung und stationäre Rehabilitation	Primärversorgende Hausärzte
DGRh 2012	DE	Patienten mit diagnostizierter RA, unabhängig von der Krankheitsdauer; die Leitlinie bezieht sich auf Patienten in ambulanter oder stationärer fachspezifischer rheumatologischer Versorgung.	In erster Linie internistische Rheumatologen
EULAR 2013 update	EU*	Patienten mit Verdacht auf RA (Verweis auf ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010, um eine frühe Diagnose zu gewährleisten) sowie Patienten mit diagnostizierter RA	Die Empfehlungen wurden konzipiert, um sowohl Patienten und Rheumatologen als auch die nationalen dem Fachbereich angehörenden Mitgliedsorganisationen über die aktualisierten europäischen Empfehlungen zu informieren
HAS 2007	FRA	Alle erwachsenen Patienten mit diagnostizierter RA, umfassender Anwendungsbereich: Hausärztliche und fachärztliche ambulante Krankenversorgung, Krankenhausversorgung und stationäre Rehabilitation	Mediziner (Allgemeinärzte, Rheumatologen, Fachärzte für Rehabilitationsmedizin) und andere an der Versorgung Beteiligte: Psychologen, Physiotherapeuten, Podologen,

			Ernährungswissenschaftler, Ergotherapeuten
SIGN 2011	UK	Patienten mit Verdacht auf RA sowie bereits diagnostizierter Erkrankung (Fokussierung auf frühes Stadium der Erkrankung)	Mediziner (Allgemeinärzte, Rheumatologen) ebenso wie: Physiotherapeuten, Podologen, Ernährungswissenschaftler, Ergotherapeuten und Pharmazeuten
NICE 2009	UK	Ausschließlich erwachsene Patienten mit RA bezogen auf die hausärztliche und fachärztliche ambulante Krankenversorgung sowie die Krankenhausversorgung	Alle an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen sowie RA-Patienten und deren Angehörige
BSR 2006	UK	Erwachsene RA-Patienten. Die Leitlinie bezieht sich auf die ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung innerhalb der hausärztlichen sowie fachärztlichen ambulanten Krankenversorgung	Primär richtet sich die Leitlinie an die an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen; daneben auch an RA-Patienten
ACR 2008	USA	RA-Patienten, keine Details zum Alter der Betroffenen oder dem Stadium der Erkrankung; keine Angaben zum Anwendungsbereich	Nicht ausdrücklich genannt; am ehesten internistische Rheumatologen, da der Fokus auf den Basistherapeutika - insbesondere auf den bDMARDs - liegt
CAN 2011 (Part I)	CAN	Die Leitlinie richtet sich an erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit diagnostizierter RA (nach ACR-Kriterien von 1987 oder 2010) sowie Patienten mit Verdacht auf RA.	Internistische Rheumatologen sowie primärversorgende Hausärzte, sofern diese RA-Patienten versorgen und entsprechende Medikamente verordnen
CAN 2012 (Part II)	CAN	Primär richtet sich die Leitlinie an erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit diagnostizierter RA (nach ACR-Kriterien von 1987 oder 2010)	Internistische Rheumatologen sowie primärversorgende Hausärzte, sofern diese RA-

		sowie Patienten mit Verdacht auf RA. Darüber hinaus können auch Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen von den Empfehlungen profitieren; die „target population“ bilden aber erwachsene RA-Patienten	Patienten versorgen und entsprechende Medikamente verordnen. Darüber hinaus sollen z.B. auch Selbsthilforganisationen und politische Entscheidungsträger angesprochen werden
--	--	--	--

6.6.3.3.4 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien – Teil 2

Leitlinie	Ziel der Leitlinie	Angaben zur Methodik	Hinweis auf LoE und / oder GoR	Kennzeichnung der Empfehlungen	Seitenzahl (Hauptdokument)	Begleitdokumente
DGRh 2011	<p><u>Grundsätzlich</u>: Optimierung der Versorgung von Patienten mit früher RA. Dafür werden sämtliche zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen (medikamentös und nicht-medikamentös) bewertet</p> <p><u>Ferner</u> (Zitat): „[...] dass in Deutschland alle an einer RA Neuerkrankten innerhalb von 12 Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten, je eher desto besser.“</p>	<p>Ausführliche Angaben dazu finden sich im Leitlinienreport: Grundsätzlich liegt, wie auch bei den Vorversionen der Leitlinie, das SIGN-Schema bzgl. Evidenzklassifikation und Empfehlungsgraduierung zu Grunde. Die im Rahmen der Literatur-Recherche gefundenen Studien sind in Evidenztabellen zusammengefasst.</p>	Ja	<p>Die Autoren haben sich dafür entschieden, die begründenden Studien jeweils in den umgebenden Text einzufügen. Dieser „body of evidence“ bestimmt die Empfehlung sowohl vom Inhalt als auch bezüglich der Graduierung.</p> <p>Im Anschluss an einen Versorgungsaspekt wird die „Kernempfehlung“ durch ↑↑ oder ↑ gekennzeichnet, dabei gelten folgende Definitionen: ↑↑ <i>Diesen Empfehlungen liegen Studien mit großer Ergebnissicherheit zugrunde, die eine eindeutigen Nutzen gegenüber Risiko belegen</i> ↑ <i>Diesen Empfehlungen liegen Studien zugrunde mit eingeschränkter</i></p>	112	<ul style="list-style-type: none"> - Kurzfassung (5 Seiten) - Patienteninformation - Leitlinienreport - Interessenkonflikterklärung

				<p><i>Ergebnissicherheit und/oder geringem Nutzen gegenüber Risiko „Empfehlungsstärke GCP“: Diese wird vergeben, sofern für die Bewertung eines Versorgungsspektes keine geeigneten Studien existieren, dessen Umsetzung dennoch allgemein üblich und zweckmäßig ist; innerhalb der Konsensgruppe wurde außerdem eine Übereinkunft bezüglich seiner Bewertung erzielt.</i></p>		
<p>DGRh 2012</p>	<p>Ziel ist die Erstellung eines evidenzbasierten und konsensgestützten Therapiealgorithmus, welcher auf Leitlinien-Ebene bisher fehlte. Erreicht werden soll dadurch eine Verbesserung der medikamentösen Therapie durch den Rheumatologen, wobei auf die Darstellung der symptomatischen</p>	<p>Für die Erstellung der Leitlinie wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt; ausführliche Angaben dazu finden sich im Leitlinienreport.</p>	<p>Indirekt, da die bestehenden S3-Leitlinie inhaltlich berücksichtigt und mit der neu erarbeiteten Leitlinie abgestimmt wurde</p>	<p>Die 12 adaptierten Empfehlungen sind von 14 nationalen Experten verabschiedet und im Anschluss von allen Co-Autoren durch Zustimmungsgrad bewertet worden. Zu jeder Empfehlung ist der Grad der Annahme (= prozentualer Anteil der Teilnehmer, die der Formulierung zugestimmt haben) und der mittlere Grad der Zustimmung (1=sehr niedrige Zustimmung, 10 = sehr hohe Zustimmung) angegeben.</p>	<p>23</p>	<p>- Leitlinienreport - Interessenkonflikterklärung</p>

	Therapie verzichtet wird (hier wird auf die S3-Leitlinie verwiesen)			Es resultiert abschließend ein Therapiealgorithmus, welcher alle zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren Basistherapeutika beinhaltet.			
EULAR 2013 update	Durch die Aktualisierung der 2010 veröffentlichten EULAR-Empfehlungen soll die medikamentöse Versorgung von RA-Patienten weiter verbessert werden	Angaben im Methodenteil: LoE und GoR basieren auf dem vom CEBM vorgeschlagenen Graduierungssystem; dieses ist dem des SIGN sehr ähnlich, differenziert aber zusätzlich nach der zugrundeliegenden Studienfrage und definiert zehn Evidenzstufen (SIGN: Acht Stufen)	Ja, angelehnt an die Einteilung des CEBM	Für jede der 14 Empfehlungen bzgl. der medikamentösen Therapie werden die zugehörigen LoE (1a -5) und GoR (A – D) in einer gesonderten Tabelle aufgeführt. Davon aufgenommen sind einzig drei allein gültige „übergeordnete Empfehlungen“.	18	Nein	
HAS 2007	Alle an der Versorgung von RA-Patienten Beteiligten sollen auf Basis der zur Verfügung stehenden Evidenz mit den nicht-medikamentösen Behandlungsmethoden vertraut gemacht werden,	Angaben finden sich im Appendix der Leitlinie; für detailliertere Informationen wird darüber hinaus auf ein von der HAS herausgegebenes Methodenpapier verwiesen. Zugänglich ist dieses auf der HAS-Homepage unter: http://www.has-sante.fr	Ja	Die Empfehlungsgrade werden - entsprechend dem von der HAS entwickelten Leitfaden zur Methodik - mit A, B, C und PA (professional agreement) gekennzeichnet. Diese finden sich zum einen im Anschluss an die Darstellung der jeweiligen Intervention im Text sowie in einer tabellarischen Übersicht aller Interventionen.	39	- Appendix 1 mit Überlegungen für zukünftige Recherchen - Appendix 2 mit Angaben zur Methodik - „Descriptive Leaflet“ (Zusammenfassung der Eckdaten zur Leitlinie)	

SIGN 2011	um auf diese Weise sowohl die körperlichen Beeinträchtigungen der Erkrankung zu minimieren als auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern	Darin finden sich u.a. auch Angaben zur Einstufung der Empfehlungsstärken.	Ja	Im Anschluss an die Wiedergabe der Datenlage zum jeweiligen Versorgungsaspekt wird die daraus resultierende Empfehlung durch fett formatierten Text hervorgehoben und jeweils mit den an die SIGN-Methodik angelehnten GoR klassifiziert (A, B, C oder D)	35	
	Im Hinblick auf das Therapieziel (konkret definiert als klinische und radiologische Remission sowie Reduktion von Gelenkdestruktion und körperlicher Funktionsminderung) greifen die Autoren der Leitlinie insbesondere folgende Aspekte auf: - Diagnosedstellung im frühen Stadium - medikamentöse Therapie	Im Hauptdokument findet sich der Hinweis auf die ausführliche Beschreibung der zugrunde liegenden Methodik in dem vom SIGN erstellten Guideline Developer's Handbook. Dieses ist über einen Link direkt zugänglich: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf	Ja	Im Anschluss an die Wiedergabe der Datenlage zum jeweiligen Versorgungsaspekt wird die daraus resultierende Empfehlung durch fett formatierten Text hervorgehoben und jeweils mit den an die SIGN-Methodik angelehnten GoR klassifiziert (A, B, C oder D)	35	<p>- Annex 1 beinhaltet 11 Schlüsselfragen zu Diagnose und Behandlung; diese bildeten die Basis der systematischen Literaturrecherche</p> <p>- SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook (über www.sign.ac.uk) mit detaillierten Angaben zur Methodik</p> <p>- EQIA assessment des Handbooks zur Überprüfung der Einhaltung des Gleichheitsprinzips:</p>

	<p>(symptomatisch und krankheitsmodifizierend) - Multidisziplinarität der Behandlung</p>					<p>http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50eqja.pdf</p>
<p>NICE 2009</p>	<p>Das Ziel der Leitlinie liegt in der Betonung des kombinierten Einsatzes von verschiedenen therapeutischen Maßnahmen, um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten: Dazu zählen Lebensstilfaktoren ebenso wie die Pharmakotherapie, nicht-medikamentöse Interventionen, operative Verfahren und Rehabilitationsmaßnahmen</p>	<p>Ausführliche Angaben im Methodenteil des Hauptdokuments („Full version“) zur Entwicklung der Leitlinie und den Graduierungssystemen; außerdem detaillierte Angaben zur Literaturrecherche in Appendix A.</p>	<p>Ja</p>	<p>Die Kernaussagen der Leitlinie (key messages) einschließlich eines Therapie-Algorithmus werden dem eigentlichen Leitlinientext – komprimiert auf drei DINA4-Seiten - vorangestellt. Nachfolgend werden die für den jeweils betrachteten Versorgungsaspekt relevanten Studien sowie deren LoE in Tabellenform dargestellt. Jeder Abschnitt wird wiederum durch die Formulierung einer oder auch mehrerer Empfehlungen (nummeriert von R1 bis R46) abgeschlossen; es erfolgt keine Kategorisierung durch Angabe eines GoR.</p>	<p>234</p>	<p>- Leitlinien-Anhang bestehend aus Appendix A, B, C und D zu den Aspekten: Literaturrecherche (A), Anwendungsbereich der Leitlinie (B), Kosten-Wirksamkeitsanalyse für DMARD-Kombinationen (C), Interessenkonflikte (D) Außerdem: Verweis auf weitere Versionen der Leitlinie: - NICE version (Wiedergabe der Empfehlungen ohne die zugehörige Evidenz) - „Quick reference guide“ (gekürzte Version)</p>

							- "Understanding NICE guidance"
BSR 2006	Ziel ist, <i>sämtliche</i> zur Verfügung stehende Behandlungsoptionen (nicht nur die medikamentösen Therapieansätze) zu bewerten, um die Versorgung von RA-Patienten zu optimieren	Angaben finden sich im Abschnitt „Rigour of development“: Die Autoren orientieren sich an den auch vom Royal College of Physicians (RCP) vorgeschlagenen SIGN-Kriterien (siehe Begleitdokument) und den Vorgaben der AGREE-Collaboration	Ja	Es resultieren 24 Empfehlungen, welche mit A, B oder C gekennzeichnet werden. Durch fett formatierten Text werden diese im Sinne einer „Eingangshypothese“ dem für die Generierung der Empfehlung zugrunde liegenden Text vorangestellt. Die begründenden Studien sind in den Textfluss integriert.	16	- Appendix 1 beinhaltet Vorschläge zur Evaluierung des Patientenwissens und dessen Einwirkung auf das krankheitsbeeinflussende Verhalten - Verweis auf das Handbuch des RCP über direkte Verlinkung: https://www.rcplondon.ac.uk/	
ACR 2008	Vor dem Hintergrund einer steigenden Anzahl an verfügbaren biologischen Basistherapeutika und einer sechs	Angaben im Methodenteil: Um die Stärke der Empfehlungen zu klassifizieren, verweisen die Autoren auf die Methodik des American College of Cardiology (ACC);	Ja	Die Autoren haben sich dafür entschieden, die begründenden Studien jeweils in den umgebenden Text einzufügen; aus der Qualität der Einzelstudien und der Gesamtheit der Evidenz zu einer	23	Nein	

	<p>Jahre zurückliegenden Aktualisierung zielt die Leitlinie darauf ab, die Empfehlungen bezogen auf die medikamentösen Therapiestrategien an den gegenwärtigen Stand anzupassen.</p>	<p>die Einstufungen der Empfehlungen sind mit denjenigen des SIGN vergleichbar. Im Zuge der Leitlinienentwicklung wurden die Prinzipien der AGREE-Collaboration berücksichtigt.</p>	<p>Frage ergeben sich die für den jeweiligen Versorgungsaspekt beschriebenen Empfehlungsstärken (nach ACC: „Strength of evidence for recommendations“): A, B, C und C*. Grad C* wird von den Autoren dann vergeben, sofern sich die zugrunde liegende Literatur zwar generell mit dem betrachteten Aspekt befasst, aber nicht exakt einer spezifischen klinischen Situation entspricht. Beispiel: Ein RCT betrachtet ausschließlich RF-positive Patienten, die Empfehlung adressiert aber auch Patienten, bei denen kein ungünstiger Prognosefaktor vorliegt (also z.B. RF-negative Patienten) Die Autoren erstellten zudem sechs Therapiealgorithmen: Drei beziehen sich auf sDMARDs, drei auf bDMARDs; jeweils dreistufig wird überdies nach Krankheitsdauer und Vorbehandlung differenziert.</p>		
--	--	---	---	--	--

<p>CAN 2011 (Part I)</p>	<p>Das Ziel besteht darin, evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von Glucocorticoiden, synthetischen und biologischen Basistherapeutika zu formulieren, um die Behandlung von RA-Patienten - in diesem Versorgungssektor - zu optimieren</p>	<p>Ausführliche Angaben dazu finden sich im Methodenteil („Materials and Methods“); zur Anwendung bezüglich der Evidenz- und Empfehlungseinstufungen kommt die SIGN-Methodik. Um die Qualität der im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Leitlinien einzuschätzen, wird das von der AGREE-Collaboration entwickelte System verwendet.</p>	<p>Ja</p>	<p>Es resultieren 26 Empfehlungen sowie fünf „übergeordnete Prinzipien“, welche den eigentlichen Empfehlungen vorangestellt sind. In einer Übersichtstabelle werden alle – thematisch sortierten – Empfehlungen abgebildet. Mit aufgeführt sind die jeweiligen Evidenzlevel (I - IV) sowie die Empfehlungsstärken (A - D). Im Anschluss daran wird jede Empfehlung noch einmal aufgegriffen, die zugrunde liegende Literatur ist dabei in den umgebenden Text eingefügt.</p>	<p>25</p>	<p>Appendix 1 beinhaltet Interessenkonflikterklärungen der Autoren</p>
<p>CAN 2012 (Part II)</p>	<p>Das Ziel besteht darin, evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von synthetischen und biologischen Basistherapeutika zu formulieren; in diesem Teil der Leitlinie steht der Aspekt der Therapiesicherheit im Vordergrund</p>	<p>Angaben dazu finden sich im Methodenteil („Materials and Methods“); zur Anwendung kommt die SIGN-Methodik. Zudem wird auf die ausführliche Darstellung der Methodik in Part I verwiesen.</p>	<p>Ja</p>	<p>Die 13 resultierenden Empfehlungen werden zunächst geordnet nach Themen in einer Übersichtstabelle aufgeführt – jeweils versehen mit dem entsprechenden Evidenzlevel (I - IV) sowie der Stärke der Empfehlung (A - D). Im Anschluss daran wird jeder Aspekt noch einmal aufgegriffen (Literatur im umgebenden Text)</p>	<p>21</p>	<p>Nein</p>

6.6.3.4 Extraktion der Leitlinienempfehlungen – Teil 1

Empfehlungen zur Pharmakotherapie						
Leitlinie	DGRh 2011	Basistherapie mit DMARDs			Analgetika / Antiphlogistika	Glucocorticoide
		Grundlegende Empfehlungen	Empfehlungen zur Therapie-Eskalation	Empfehlungen zur Therapie-Deeskalation		
		<p>Im Anschluss an einen Versorgungsaspekt wird die Kernempfehlung in der Art einer Handlungsanweisung an den Arzt formuliert und durch ↑↑ oder ↑ gekennzeichnet; diese Formulierungen werden im Folgenden verwendet.</p> <p>↑↑ Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit</p>	<p>↑↑ Initiieren Sie eine Therapieanpassung, wenn ein nicht ausreichendes Ansprechen – orientiert an einem vorgegebenen Therapieziel, z.B. Remission – vorliegt.</p> <p>↑↑ Setzen Sie als Rheumatologe bei Ihren Patienten, die nicht ausreichend auf eine klassische DMARD-Therapie ansprechen ein Biologikum als Kombinationspartner ein.</p>	Keine Empfehlung	Keine explizit formulierten Empfehlungen in der Form ↑↑ oder ↑ ; „Empfehlungen der Konsensgruppe“ sind vorhanden: - Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die NSAR soweit wie möglich. - Informieren Sie Ihre Patienten über die erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen von NSAR bei Kombinationen	<p>↑↑ Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie.</p> <p>↑↑ Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkerstörung zu verzögern.</p>

	<p>die Langzeitprognose zu verbessern. ↑ Setzen Sie die Therapie mit klassischen DMARDs dauerhaft fort und überprüfen Sie diese regelmäßig, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten. ↑ Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein.</p>			<p>mehrerer Risikofaktoren und wenden Sie Maßnahmen zur Risikoreduktion an. - Bei Indikation zu einer med. Ulkusprophylaxe sollten Sie PPI als Mittel der ersten Wahl einsetzen.</p>	
<p>DGRh 2012 (basierend auf EULAR-Empfehlungen aus 2010)</p>	<p>In Klammern findet sich jeweils der „mittlere Grad der Zustimmung“ der Leitlinien-Autoren zu den einzelnen Empfehlungen - Umgehend nach Diagnosestellung sollte die Basistherapie mit klassischen DMARDs eingeleitet werden (9,5) - MTX sollte erstes DMARD sein (9,4)</p>	<p>- Wird trotz optimierter Monotherapie (d.h. für MTX: Dosissteigerung bzw. Wechsel auf parenterale Applikation) das Therapieziel verfehlt, sollte eine sDMARD-Kombination eingesetzt werden. Bei ungünstigen Prognosefaktoren sollte der Wechsel auf eine s-/bDMARD-Kombination erwogen werden (9,4). - Patienten mit aktiver RA, bei denen das erste bDMARD ein TNF-Hemmer war, können bei ungenügendem Ansprechen sowohl auf einen zweiten Wirkstoff aus dieser Gruppe als auch auf Abatacept,</p>	<p>Bei anhaltender Remission (6-12 Monate) sollte die Entscheidung zum Therapieabbau von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden (9,1). Vor dem DMARD sollte das GC ausgeschleimend reduziert werden.</p>	<p>Keine Empfehlung; in diesem Zusammenhang wird auf die S3-Leitlinie verwiesen</p>	<p>GCs sollten initial in niedriger (definiert als <10 mg Prednisolon Äquivalent/Tag) bis mittelhoher Dosierung als Ergänzung zum DMARD verabreicht werden (9,0) Keine eindeutigen Empfehlungen zur Verordnungsdauer bzw. zur Dosisreduzierung</p>

<p>EULAR 2013 update: Wesentliche Neuerungen der Empfehlungen im Vergleich zu den adaptierten Empfehlungen der DGRh- S1-Leitlinie sind gekennzeichnet</p>	<p>- Falls MTX nicht geeignet ist, sollte mit Leflunomid oder Sulfasalazin begonnen werden (9,3) - Empfohlen wird eine initiale Monotherapie (8,6)</p>	<p>Rituximab oder Tocilizumab wechseln (9,5). Zu Anakinra wird keine explizite negative Empfehlung gegeben; die obige Formulierung sowie der aktualisierte Therapiealgorithmus kennzeichnen die Substanz als „Alternative“</p>	<p>Durch eine sorgfältige Überwachung sollen Rezidive verhindert werden.</p>		
<p>EULAR 2013 update: Wesentliche Neuerungen der Empfehlungen im Vergleich zu den adaptierten Empfehlungen der DGRh- S1-Leitlinie sind gekennzeichnet</p>	<p>- Sobald wie möglich nach Diagnosestellung soll die Therapie mit einem DMARD eingeleitet werden. - Dabei soll MTX nach wie vor für die Einleitung der Basistherapie vorrangig berücksichtigt werden. - Sofern Kontraindikationen oder eine Intoleranz vorliegen, werden Sulfasalazin oder Leflunomid als Alternativsubstanzen genannt - Der Beginn mit einer DMARD-Kombination wird für DMARD-naive Patienten als mögliche Alternative zur initialen Monotherapie genannt Alle: GoR A</p>	<p>Für die Erreichung des Therapieziels (d.h. [partielle] Remission = DAS < 2,6) und einen möglichen Therapiewechsel bzw. eine Eskalation gilt: Nach spätestens drei Monaten sollte zumindest ein deutlicher Effekt des Medikaments zu sehen sein, für die Erreichung der (partiellen) Remission werden neuerdings sechs Monate Zeit eingeräumt. Erst dann wird bei Nicht-Erreichen des Therapieziels ein Wechsel der Basistherapie empfohlen (GoR B) In den vorherigen Empfehlungen galt dies bereits, wenn nach drei Monaten das Therapieziel unerreicht geblieben war. Als Alternative bei Versagen eines im Rahmen der Eskalation eingesetzten TNF-Blockers wurde erstmals der oral applizierbare</p>	<p>Erstmals wurde eine strukturierte Therapie-deeskalationsstrategie formuliert, welche die durchzuführenden Schritte konkret ausführt: - Voraussetzung ist eine 6-12-monatige stabile Remission. - In der Folge sollen zunächst die GCs ausgeschlichen werden. - Dann soll erst das bDMARD und dann das sDMARD reduziert werden.</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>- GCs sollten niedrig-dosiert (definiert als 7,5 mg Prednisolon Äquivalent/Tag) in Kombination mit einem oder mehreren sDMARDs Teil der initialen Behandlung sein - Sobald es der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt, soll die Dosis umgehend reduziert werden. Bestenfalls ist der eingesetzte Wirkstoff nach spätestens sechs Monaten ausgeschlichen (GoR A)</p>

		<p>Tyrosinkinasehemmer Tofacitinib (siehe Punkt 4.6) in die Empfehlungen aufgenommen, "may be considered" (GoR A*)</p> <p>Unter dem Handelsnamen Xeljanz® ist der Wirkstoff allerdings aktuell nur in den USA und in der Schweiz zugelassen.</p>	<p>- Der Prozess des Ausschleichens kann durch Verringerung der Dosis als auch in Form verlängerter Applikationsintervalle erfolgen (GoR B)</p>		
<p>HAS 2007</p>	<p>Keine Empfehlung Die Leitlinie befasst sich ausschließlich mit nicht-medikamentösen Interventionen. Details: Siehe Punkt 6.6.3.3.2</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>Keine Empfehlung</p>
<p>SIGN 2011</p>	<p>- Ein früher Therapiebeginn mit DMARDs wird empfohlen, um sowohl die Symptome zu kontrollieren als auch die radiologisch messbare Gelenkdestruktion zu verhindern (GoR B)</p> <p>- Methotrexat und Sulfasalazin sind aufgrund ihrer Wirksamkeit und ihres Toxizitätsprofils bevorzugt einzusetzen (GoR A)</p>	<p>Eine kombinierte DMARD-Strategie sollte bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf die initiale Therapie eher zum Einsatz kommen als eine sequenziell eskalierte Monotherapie (GoR A).</p> <p>Keine konkrete Empfehlung zu bDMARDs; die verfügbare Evidenz wird in Kürze aufgeführt.</p> <p>Bezogen auf die Fähigkeit, eine klinische Remission zu erzielen, beschleunigte die zum Zeitpunkt verfügbare Datenlage allen bDMARDs eine vergleichbare Wirksamkeit (LoE 1++)</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>- Die zur Kontrolle der Symptome niedrigste mögliche Dosis sollte verschrieben werden (GoR B)</p> <p>- Sobald ein gutes Ansprechen auf die DMARD-Therapie erzielt wird, sollten die NSAR reduziert und - wenn möglich - abgesetzt werden (GoR B)</p> <p>- Eine Gastroprotektion wird empfohlen (GoR B)</p>	<p>Niedrig dosierte GCs (< 15 mg Prednisolon Äquivalent / Tag) können kurzfristig – in Kombination mit DMARDs – zur Verbesserung der Symptomatik eingesetzt werden; mittel- bis langfristig angewendet, können sie die das Fortschreiten von Gelenkerosionen verhindern (GoR A)</p>

<p>NICE 2009</p>	<p>Keine GoR-Angaben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit aktiver RA sollten eine DMARD-Kombination (MTX und ein weiteres DMARD) sowie kurzfristig – Glucocorticoide als Erstlinientherapie erhalten; idealerweise innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung - Sofern Kontraindikationen für eine kombinierte DMARD-Therapie vorliegen (MTX ist in der Schwangerschaft und bei bestimmten Komorbiditäten kontraindiziert), kann initial auch eine Monotherapie zum Einsatz kommen 	<ul style="list-style-type: none"> - Sofern eine initiale Monotherapie eingeleitet wurde, sollte eine Eskalation bezogen auf die Dosis des eingesetzten Wirkstoffes eher im Fokus stehen, als die Entscheidung über die Auswahl des zum Einsatz kommenden DMARDs Bezogen auf bDMARDs wird die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung verfügbare Evidenzlage dargestellt, direkte Empfehlungen (gekennzeichnet durch R + Ziffer 1-46) formulieren die Autoren im Hauptdokument jedoch nur zum Einsatz von Anakinra: - In Abwägung von Kosten und Nutzen wird der Einsatz von Anakinra – mit Ausnahme klinischer Studien – für die RA-Therapie nicht empfohlen Bezogen auf den Einsatz anderer bDMARDs wird auf die jeweilige NICE-TA (=Technology appraisal)-Guidance verwiesen, online abrufbar unter: http://www.nice.org.uk/guidance 	<ul style="list-style-type: none"> - Eine vorsichtige Dosisreduktion kann versucht werden („cautiously try to reduce“), sofern eine anhaltende und zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität erzielt wurde; im Zuge der Dekalation ist das vorausgehend festgestellte Level der Krankheitsaktivität aufrechtzuerhalten - Bei ersten Anzeichen für einen Wieder-Anstieg der Krankheitsaktivität, ist die Basistherapie umgehend wieder aufzunehmen 	<ul style="list-style-type: none"> - Orale NSAR / Coxibe sollten so niedrig dosiert und so kurz wie möglich eingesetzt werden - In jedem Fall sollte begleitend ein PPI verordnet werden - Bei der Auswahl des Analgetikums ist die wirkspezifische gastrointestinale, hepato- bzw. kardiorenale-Toxizität bezogen auf patientenindividuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen - Sofern durch NSAR / Coxibe keine ausreichende Symptomkontrolle erzielt wird, ist die jeweilige Basistherapie zu überprüfen 	<ul style="list-style-type: none"> - Der kurzfristige Einsatz von GCs wird – unabhängig von der Krankheitsdauer – empfohlen, um eine schnelle Reduktion akut auftretender entzündlicher Prozesse zu erreichen sowie bei neu diagnostizierter RA als überbrückende Therapie bis zum Wirkeintritt der Basistherapie - Der längerfristige Einsatz sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter der Voraussetzung erfolgen, dass alle anderen Behandlungsoptionen einschließlich bDMARDs keinen ausreichenden Therapieerfolg bringen
<p>BSR 2006</p>	<p>Die Basistherapie soll so früh wie möglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden und Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzepts</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Empfohlen werden schrittweise Eskalationen bezogen auf Dosis und Darreichungsform, sofern diese Option besteht - Wirkstoffkombinationen sind 	<p>Keine Empfehlung</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eine effektive Therapie beinhaltet auch Analgetika / Antiphlogistika zur Kontrolle der Symptome, wobei NSAR 	<ul style="list-style-type: none"> - Systemische GCs können eine entscheidende Rolle bei der Behandlung synovitischer

	<p>sein, welches u.a. auch den Einsatz intraartikulärer Steroidinjektionen zur Vermin- derung von Gelenkerosionen und synovitischen Gewebe- veränderungen vorsieht (GoR A)</p> <p>Die Leitlinie empfiehlt für die initiale Therapie kein sDMARD explizit; sofern die Auswahl des zum Einsatz kommenden Wirkstoffes abhängig vom Schweregrad der Erkrankung erfolgt, kommt Hydroxychloroquin bei eher niedriger Krank- heitsaktivität in Betracht, während MTX und Sulfasalazin v.a. bei einer als moderat bis schwer einzustufenden Form der RA angezeigt sind</p>	<p>gegenüber sequenziell durchge- führten Monotherapien vorzuziehen</p> <p>- Unter Abwägung von Nutzen und Risiko werden im Zuge der Thera- pieskalation TNF-Antagonisten empfohlen, sofern die Notwendig- keit besteht (alle GoR A)</p> <p>Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie waren Infliximab, Ada- limumab und Etanercept für die RA- Behandlung zugelassen; die damali- ge Datenlage bescheinigte allen drei Wirkstoffen eine vergleichbare Ef- fektivität</p>	<p>längerfristig in der nied- rigsten wirksamen Dosis zum Einsatz kommen sollten (GoR A)</p> <p>-Aufgrund möglicher kardiovaskulärer Ne- benwirkungen sollten sowohl Coxibe als auch NSAR bei Risiko- patienten vermieden werden (GoR B)</p>	<p>Gewebeveränderun- gen einnehmen oder auch als Überbrücken- de Therapie beim Wechsel der DMARD- Therapie eingesetzt werden</p> <p>- Eine längerfristige Behandlung ist nicht durch die vorliegende Evidenz begründet (beide GoR B)</p>
--	---	---	--	---

ACR 2008	<p>- Unabhängig von Krank- heitsdauer und -aktivität empfehlen die Autoren den initialen Einsatz von</p>	<p><u>sDMARDS:</u> Die Autoren verweisen auf mehr als 170 mögliche Doppel- oder Drei- fach-sDMARD-Kombinationen</p>	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
-----------------	--	---	------------------	------------------	------------------

	<p>MTX oder Leflunomid (Grad A nach ACC); für Sulfasalazin gilt in diesem Zusammenhang Grad B nach ACC</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität und eher günstigen prognostischen Faktoren kann als initiale Monotherapie Hydroxychloroquin zum Einsatz kommen (Grad C*) 	<p>und führen zu ausgewählten Kombinationen die zugrunde liegende Evidenz an; hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die gut untersuchte (siehe O’Dell et al., 1996 & 2002) Dreier-Kombination aus MTX, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin für Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren und mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität (Grad A nach ACC)</p> <p><u>bDMARDS:</u></p> <p><u>1. Frühe RA (Dauer < 3 Monate):</u> Die Autoren empfehlen den Einsatz einer Anti-TNF-Therapie in Kombination mit MTX nur für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Grad C*)</p> <p><u>2. Mittlere und lange Krankheitsdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei unzureichendem Ansprechen auf eine vorausgehende <i>MTX-Monotherapie</i> wird eine Anti-TNF-Therapie für Patienten mit moderater Krankheitsaktivität und schlechten prognostischen Faktoren empfohlen 			
--	--	---	--	--	--

<p>CAN 2011, Part I</p>	<ul style="list-style-type: none"> - In Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit soll MTX, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, bevorzugtes erstes DMARD sein (GoR A) - Die initiale Kombination von sDMARDs sollte insbesondere bei Patienten mit 	<ul style="list-style-type: none"> - Bei unzureichendem Ansprechen auf eine vorausgehende <i>MTX-Kombinationstherapie</i> bzw. <i>eine sequenzielle Monotherapie</i> mit anderen sDMARDs empfehlen die Autoren eine Anti-TNF-Therapie bei moderater Krankheitsaktivität – unabhängig von den prognostischen Faktoren - Bei unzureichendem Ansprechen auf eine <i>vorausgehende MTX-Kombinationstherapie</i> bzw. <i>eine sequenzielle Monotherapie</i> mit anderen sDMARDs empfehlen die Autoren ebenfalls Abatacept und Rituximab – allerdings nur bei schlechten Prognosefaktoren und (mind.) moderater bis hoher Krankheitsaktivität (bezogen auf Patienten mit hoher Krankheitsaktivität: Grad A nach ACC) 	<p>Eine behutsame Reduktion der s- und bDMARDs kann versucht werden, sofern nach Einstellung der NSAR- und GC-Therapie eine</p>	<p>Keine direkte Empfehlung; Berücksichtigung im Rahmen der Deeskalationsstrategie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - GCs können den DMARDs als Teil der initialen Therapiestrategie hinzugefügt werden (GoR A) - Sie können darüber hinaus eine Therapieoption darstellen,

	<p>schlechten prognostischen Faktoren und hoher Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (GoR B)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Kombination aus MTX und Leflunomid soll aufgrund der erhöhten gastrointestinalen und hepatischen Toxizität nur vorsichtig eingesetzt werden (GoR A) 	<p>(= hohe Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mind. zwei verschiedenen sDMARDs) empfohlen (GoR A)</p> <ul style="list-style-type: none"> - In besonderen Fällen, z.B. bei Patienten mit sDMARD-Kontraindikationen, hoher Krankheitsaktivität oder schlechten prognostischen Faktoren kann die Anti-TNF-Therapie auch nach Versagen der sDMARD-Monotherapie oder auch bei sDMARD-naiven Patienten zum Einsatz kommen („<i>may be an option</i>“) (GoR A) - Im Falle eines unzureichenden Ansprechens sowohl auf die sDMARD- als auch auf die Anti-TNF-Therapie werden Abatacept und Tocilizumab sowie – bei RF-positiven Patienten – Rituximab empfohlen (alle: GoR A) 	<p>anhaltende Remission erreicht wurde („<i>can be attempted with caution</i>“); die Entscheidung ist von Arzt und Patient gemeinsam zu treffen (GoR D)</p> <p>Wie lange der Remissionszustand bestehen sollte, um eine Deeskalation einzuleiten und wie genau der Prozess des Ausschleimens durchzuführen ist, wird nicht konkretisiert</p>	<p>um die Zeit bis zum Wirkeintritt der DMARDs zu überbrücken oder auch zur Symptomkontrolle eingesetzt werden, sofern keine andere Behandlung anschlägt (GoR D)</p>
--	--	---	---	---

<p>CAN 2012, Part II</p>	<p>Dieser Teil der kanadischen Leitlinie befasst sich ausschließlich mit dem Aspekt der Arzneimitteltherapiesicherheit bezogen auf die Basistherapie mit s- und bDMARDs. In diesem Kontext werden die Empfehlungen auf die jeweiligen klinischen Konstellationen bezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Peri- und postoperative Medikation</u> - MTX kann in der perioperativen Phase orthopädischer Eingriffe weiterhin eingesetzt werden (GoR A) - bDMARDs sollten abgesetzt werden; die Wahl des richtigen Zeitpunkts ist dabei abhängig von patientenindividuellen Faktoren und von der Art des Eingriffes sowie von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes; bDMARDs können postoperativ wieder eingesetzt werden, sofern keine Anzeichen auf Infektionen hindeuten und die Wundheilung normal verläuft (GoR C) ▪ <u>Latente Tuberkulose</u> Vor dem Start einer bDMARD-Therapie sollte ein Screening das Vorliegen einer latenten Tuberkulose ausschließen (GoR B) Die Fachinformationen aller derzeit in Deutschland zugelassener TNF-Blocker definieren das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose als absolute Kontraindikation und weisen auf im Vorwege zwingend durchzuführende Screening-Maßnahmen hin ▪ <u>Impfungen</u> - Influenza- und Pneumokokken-Impfungen werden für Patienten unter DMARD-Therapie empfohlen (GoR B) Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung gegen Influenza für Personen mit bestimmten Grunderkrankungen. Dazu zählen auch Autoimmunerkrankungen - Inaktivierte Impfstoffe sollten vor dem Start der DMARD-Therapie appliziert werden, da diese die Immunantwort verringern könnten (GoR B) 	
---------------------------------	---	--

	<p>- Lebendimpfstoffe sollten mindestens zwei, im Idealfall vier Wochen vor Einleitung der Basistherapie verabreicht werden; bei bereits bestehender Basistherapie sollte das DMARD vorübergehend abgesetzt werden (GoR D)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Maligne Tumoren</u> <p>- eine Anti-TNF-Therapie wird für Patienten mit Lymphomen in der Anamnese nicht empfohlen; Hydroxychloroquin, Sulfasalazin oder Rituximab können dann zum Einsatz kommen (GoR C)</p> <p>- während Chemo- oder Strahlentherapie sollten sämtliche DMARDs ausgesetzt werden (GoR D)</p> <p>- RA-Patienten mit weißem Hautkrebs in der Vorgeschichte können sDMARDs erhalten („<i>may be used</i>“), bDMARDs sollten mit Vorsicht eingesetzt werden („<i>should be used with caution</i>“) (GoR C)</p> <p>In den Fachinformationen wird dieser Aspekt im Punkt Vorsichtsmaßnahmen / Warnhinweise aufgegriffen; die genaue Risikoeinschätzung wird allerdings dadurch erschwert, dass in den Studien keine Patienten mit maligner Anamnese eingeschlossen wurden</p>	
--	--	--

6.6.3.5 Extraktion der Leitlinienempfehlungen – Teil 2

	<h2 style="text-align: center;">Komplementäre Therapieansätze sowie nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung</h2>
<p>DGRh 2011</p>	<p>↑ Ermutigen Sie Ihre Patienten, regelmäßige dynamische Bewegungsübungen und individuell abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchzuführen. ↑ Bieten Sie Ihren Patienten mit Einschränkungen der Handfunktion und der Alltagsaktivitäten eine qualifizierte ergotherapeutische Beratung an.</p>
<p>DGRh 2012</p>	<p>Keine Empfehlung (in diesem Zusammenhang wird auf die S3-Leitlinie verwiesen)</p>
<p>EULAR 2013</p>	<p>Keine Empfehlung</p>
<p>HAS 2007</p>	<p>Die genannten nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen zielen vor allem auf Schmerzlinderung, Verbesserung bzw. Erhaltung der Körperfunktionen und Prävention von Gelenkdeformationen ab. Ebenso sollen die Durchführung von Alltagsaktivitäten und die Teilhabe am sozialen Leben für die Patienten optimiert werden. In diesem Zusammenhang betonen die Autoren die Notwendigkeit - wie auch bei der Pharmakotherapie - zwischen symptomatischer / schmerzlindernder Behandlung einerseits und der langfristig ausgerichteten Basistherapie andererseits zu unterscheiden. Für alle Patienten wird zur Stärkung der Muskelkraft und Verbesserung des generellen Funktionsstatus empfohlen: - Körperliche Aktivität in Form von planmäßiger, gezielter Bewegungstherapie (inkl. Krankengymnastik und Sporttherapie) - Einen ebenso hohen Empfehlungsgrad nimmt der Aspekt Patientenschulung ein: Dieser umfasst Informationen über die Erkrankung sowie auch Hilfe zur Selbsthilfe; unabhängig vom Stadium der RA sollen Patienten auf Selbsthilfeorganisationen hingewiesen werden (beide GoR B) - Nur begrenzte Evidenz liegt für den Nutzen einer umfassenden Ergotherapie bei Patienten mit RA vor (Empfehlungsgrad „PA“). - Die Verordnung von individuell angefertigten orthopädischen Schuheinlagen bzw. Schuhen durch fachkundige Verordner ist zu erwägen (Empfehlungsgrad C), um Schmerzen zu lindern, eine Hallux-valgus-Progression zu verzögern und das Gehen zu verbessern.</p>

	<p>- Psychologische Interventionen können (Empfehlungsgrad „PA“) durch eine günstige Beeinflussung von psychischer Stabilität und Stressfaktoren zu einer Verbesserung des körperlichen Befindens und der Krankheitsbewältigung beitragen</p>
SIGN 2011	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Einschränkungen der Handfunktion und dadurch beeinträchtigten Alltagsaktivitäten sollte eine qualifizierte ergotherapeutische Behandlung angeboten werden (GoR C) - Patienten sollten regelmäßige Bewegungsübungen und individuell abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchführen (GoR B)
NICE 2009	<p>Keine GoR-Angaben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die längerfristige Wirksamkeit bezogen auf komplementäre Behandlungsansätze findet sich wenig oder keine Evidenz; darüber sollten die Patienten informiert werden; sofern ein Patient sich für ein Verfahren entscheidet, ist dies keinesfalls ein Ersatz für die konventionelle (Basis)Therapie - Im Rahmen der multidisziplinären Behandlung sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen eine spezialisierte Physiotherapie erhalten - Podologische Untersuchungen in regelmäßigen Abständen werden empfohlen; sofern indiziert, sollten orthopädische Schuhe bzw. individuell gefertigte Einlagen verordnet werden - psychologische Interventionen können den Patienten angeboten werden, um den Umgang mit der Krankheit im Alltag zu optimieren - ergotherapeutische Behandlungen werden empfohlen, sofern die Patienten unter ausgeprägten Einschränkungen der Handfunktion leiden und infolgedessen in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt sind
BSR 2006	<p>Aufgrund einer widersprüchlichen Evidenzlage zur Wirksamkeit komplementärer Therapieansätze (z.B. Akupunktur, Alexander-Technik, Massage, Chirotherapie, diätetische Maßnahmen) werden in diesem Zusammenhang keine direkten Empfehlungen formuliert, welche auf eine spezifische Intervention bezogen sind. Generell heißt es:</p> <p>Beitragen könnten einzelne Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität und der Krankheitsbewältigung (GoR B)</p>
ACR 2008	<p>Keine Empfehlung</p>

CAN 2011, part I	Keine Empfehlung
CAN 2012, part II	Keine Empfehlung

6.6.3.6 Extraktion der Leitlinienempfehlungen – Teil 3

Organisation der Therapie	
Leitlinie	
Empfehlungen zur Koordination der Versorgungssektoren / Multidisziplinarität in der Behandlung	Empfehlungen zur Einbeziehung des Patienten in Therapigestaltung und Krankheitsmanagement
DGRh 2011	Empfehlungen zur Erfassung der Krankheitsaktivität
<p>↑ Versorgen Sie Ihre Patienten von Beginn an bedarfsgerecht in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung.</p>	<p>Keine explizit formulierten Empfehlungen in der Form ↑ oder ↑↑; „Empfehlungen der Konsensgruppe“ sind vorhanden: - <i>Patienteninformation und -schulung sind wesentliche Bestandteile der koordinierten Versorgung von RA-Patienten. Die Patienten sollen mündliche und schriftliche Informationen über ihre Erkrankung und die Behandlung erhalten.</i> - <i>Bieten Sie Ihren Patienten die Teilnahme an Schulungsprogrammen an.</i></p>
	<p>↑ Erfassen und dokumentieren Sie zur Beurteilung der Erkrankung regelmäßig die Krankheitsaktivität, z.B. mittels DAS28. Angelehnt an die Ansprechdauer der verschiedenen DMARDs sollte diese Erfassung ca. alle 3 Monate erfolgen.</p>

<p>DGRh 2012</p>	<p>Übergeordnete Empfehlung A: Der Rheumatologe ist der Spezialist und sollte für die Versorgung in erster Linie zuständig sein. Auf die Notwendigkeit der intensiven Zusammenarbeit mit den primärversorgenden Ärzten sowie weiteren Professionen zur Gewährleistung eines multimodalen Behandlungskonzepts wird hingewiesen (9.8)</p>	<p>Übergeordnete Empfehlung B: Die Behandlung von RA-Patienten sollte eine bestmögliche medizinische Betreuung zum Ziel haben und wird vom Patienten und Rheumatologen gemeinsam entschieden (9,5)</p>	<p>Anfangs werden häufigere Kontrollen der Krankheitsaktivität empfohlen (alle 1-3 Monate), dazu dienen validierte Instrumente wie der DAS 28. Radiologische Kontrollen sollten zusätzlich - unter Abwägung von Nutzen und Aufwand - 12 Monate nach Therapiebeginn und nachfolgend alle 1-2 Jahre erfolgen (9,3)</p>
<p>EULAR 2013 update</p>	<p>Übergeordnete Empfehlung B: Die generellen Therapieentscheidungen sind vom Rheumatologen zu treffen; gleichzeitig wird - auch angesichts der häufig auftretenden Komorbiditäten bei RA-Patienten - die Bedeutung der Multidisziplinarität in der Behandlung betont</p>	<p>Übergeordnete Empfehlung A: Die Bedeutung der gemeinsam mit dem Patienten getroffenen Entscheidung wird betont ("must") und als erstes übergeordnetes Therapieprinzip etabliert</p>	<p>Das Monitoring sollte bei aktiver Erkrankung regelmäßig (alle 1-3 Monate) stattfinden (GoR B)</p>
<p>HAS 2007</p>	<p>Keine Kategorisierung durch GoR, es handelt sich um eine Empfehlung der Konsensgruppe im Sinne der „Good Clinical Practice“, hier bezeichnet als „PA“ = Professional Agreement: Die Behandlung des RA-Patienten sollte vom Rheumatologen und Hausarzt in Kooperation erfolgen. Die Implementierung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen sollte - insbesondere wenn mehrere Interventionen zum Einsatz kommen - wenn möglich von einem Facharzt für physikalische und rehabilitative Medizin eingeleitet werden. Der Zugang zu einem multidisziplinären Behandlungsmanagement wird empfohlen, sofern der klinische Status des Patienten dies erfordert</p>	<p>Ebenso wie die medikamentöse Therapie sollten die nicht-medikamentösen Maßnahmen individuell für den Patienten ausgewählt werden; eine Analyse der Schmerzintensität, der bestehenden funktionellen Einschränkungen, des psychischen Status sowie des sozialen und beruflichen Umfelds ist dafür notwendig</p>	<p>Keine Angabe zu bestimmten Intervallen Bei den Empfehlungen zu den einzelnen Interventionen wird allerdings zwischen Patienten mit aktiver (akut entzündlicher) Erkrankung und Patienten mit zum betrachteten Zeitpunkt stabiler RA differenziert</p>

<p>SIGN 2011</p>	<p>Keine GoR-Angabe, es handelt sich um eine Empfehlung der Konsensgruppe im Sinne der „Good Clinical Practice“</p> <p>Keine direkte Empfehlung; hingewiesen wird darauf, dass ein multidisziplinäres Team zur Optimierung der Therapie von RA-Patienten beitragen kann.</p> <p>Allen Patienten sollte daher der Zugang zu weiteren Fachdisziplinen – neben dem betreuenden Hausarzt und dem Rheumatologen – möglich sein</p>	<p>Keine direkte Empfehlung; hingewiesen wird in diesem Zusammenhang auf die sog. „Expert Patient Programme“, welche speziell für Patienten mit chronischen Erkrankungen konzipiert wurden. Diese bedürfen aber einer weiteren Evaluation, bevor deren Einsatz für betroffene Patienten empfohlen werden kann</p>	<p>Das Monitoring bei Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität sollte bis zum Erreichen der Remission bzw. einer niedrigen Krankheitsaktivität monatlich stattfinden, zu diesem Zweck kann standardmäßig der DAS28 verwendet werden (GoR B)</p>
<p>NICE 2009</p>	<p>Keine GoR-Angaben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs der Zugang zu einem multidisziplinären Team gewährleistet werden - Ein Mitglied dieses Teams, z.B. eine spezialisierte Pflegekraft, sollte verantwortlich für die Koordination der Behandlung sein 	<ul style="list-style-type: none"> - Nutzen und Risiko der jeweiligen Behandlungsoptionen sollten den Patienten in verständlicher Weise erläutert werden - Im Verlauf der Behandlung sollte die Gelegenheit bestehen, sämtliche die Therapie betreffenden Aspekte anzusprechen; die Einschätzung des Patienten ist in die weitere Therapigestaltung miteinzubeziehen - Patienten sollten sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form über die Erkrankung informiert werden; die Teilnahme an Patienten-Schulungsprogrammen kann darüber hinaus angeboten werden - Auf Selbsthilfeorganisationen sollte hingewiesen werden 	<p>Bei Patienten mit aktiver RA wird die Messung des CRP-Wertes sowie die Erfassung der Krankheitsaktivität mittels DAS28 in monatlichen Abständen empfohlen, bis durch die Behandlung eine im Vorwege definierte Reduktion des Krankheitslevels erreicht wurde</p>

<p>BSR 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> - In Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten sollte der Zugang zu Elementen eines multidisziplinären Therapiekonzepts möglich sein (GoR B) - Spezialisierte Pflegekräfte können bei der Koordination der Behandlung unterstützen (GoR C) 	<p>Patienten sollten einen Therapieplan erhalten, welcher die Grundprinzipien der Behandlung aufzeigt und gleichzeitig Möglichkeiten zum eigenverantwortlichen Krankheitsmanagement beinhaltet (GoR C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sofern die Erkrankung festgestellt wurde, sollte eine Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität noch vor dem Start der Basistherapie erfolgen - Nach Etablierung der Basistherapie sollte das Ansprechen auf die Behandlung regelmäßig überprüft werden, um ggf. Therapieanpassungen vornehmen zu können - Der DAS28-Score ist ein valides und einfach zu nutzendes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität - Bezogen auf bildgebende Verfahren gehört das Röntgen zum Standard, sensiblere Messinstrumente zur Visualisierung von synovitischen und erosiven Veränderungen ermöglichen MRT und Ultraschall (GoR B-C)
------------------------	---	---	--

<p>ACR 2008</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>Keine direkte Empfehlung; Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität werden aufgezeigt, jedoch werden keine Empfehlungen bezogen auf die Abstände zwischen den einzelnen Messungen gegeben</p>
<p>CAN 2011, Part I</p>	<p>„Übergeordnetes Prinzip 4“ Die Etablierung von Modellen der Integrierten Versorgung trägt zur Verbesserung der Versorgung von RA-Patienten bei. Neben der Kooperation von Primärversorger und Facharzt ist das Management von Komorbiditäten ein weiterer wesentlicher Bestandteil dieser Versorgungsform</p>	<p>„Übergeordnetes Prinzip 3“ Die Behandlung von RA-Patienten sollte auf gemeinsamer Basis von Patient und Arzt getroffenen Entscheidungen basieren („shared decision-making“).</p>	<p>Bei Patienten mit aktiver RA sollte die Krankheitsaktivität alle 1-3 Monate kontrolliert werden, bei stabil niedriger Krankheitsaktivität und Patienten in Remission kann das Monitoring in größeren Abständen (alle 6-12 Monate) erfolgen (GoRA)</p>
<p>CAN 2012, Part II</p>	<p>Im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen wird auf die Zusammenarbeit mit dem onkologischen Fach hingewiesen (GoR D)</p>	<p>Keine Empfehlung</p>	<p>Keine Empfehlung</p>

6.6.4 Auswertung der extrahierten Empfehlungen

Die Ergebnisse der Leitlinienrecherche sind im Folgenden, geordnet nach den betrachteten Versorgungsaspekten, dargestellt.

Ziel ist es, die inhaltlichen Informationen aus den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien zu demselben Versorgungsaspekt in einer **übergreifenden „Kernaussage“** zusammenzufassen. Gleichzeitig wird durch die strukturierte Aufbereitung und Auswertung der Empfehlungen die Identifizierung von Divergenzen bzw. Übereinstimmungen bezogen auf bestimmte Versorgungsaspekte ermöglicht.

Zum einen können sich die Empfehlungen inhaltlich unterscheiden; andererseits ist es möglich, dass inhaltlich nahezu identische Empfehlungen zum gleichen Versorgungsaspekt mit unterschiedlichen Empfehlungsgraden versehen sind.

Auf diesen Sachverhalt wurde bereits in Punkt 6.6.3.2 im Zusammenhang mit der GRADE-Systematik eingegangen.

Versorgungsaspekt „Medikamentöse Therapie“:*

* die Leitlinie der HAS kann bzgl. dieses Aspekts nicht berücksichtigt werden

- *Basistherapie*

- *Grundlegende Empfehlungen*

Die überwiegende Mehrheit der Leitlinien empfiehlt mit hoher GoR-Kategorie (GoR A oder B), nach Diagnosestellung die krankheitsmodifizierende Basistherapie so schnell wie möglich einzuleiten und den Wirkstoff MTX alleine oder als Bestandteil dieser initialen Therapiestrategie zu berücksichtigen sofern keine Kontraindikationen vorliegen. In diesem Zusammenhang weichen einzig zwei britische Leitlinien geringfügig ab: Die NICE-Empfehlung macht keine GoR-Angabe, in der mit GoR A kategorisierten Empfehlung der BSR wird kein sDMARD explizit benannt.

Als in Frage kommende Alternativsubstanzen bei MTX-Kontraindikationen, empfehlen viele Leitlinien einheitlich Sulfasalazin oder Leflunomid mit überwiegend hohem Empfehlungsgrad. Die ACR-Leitlinie aus 2008 und die BSR-Leitlinie aus 2006 nennen im Falle einer als eher niedrig eingestuftes Krankheitsaktivität Hydroxychloroquin als Therapieoption - allerdings mit eher niedrigem (ACR) bzw. keinem explizit formulierten GoR (BSR).

- *Therapieeskalation*

Einheitlich mit hohen GoR-Graden empfohlen wird in allen Leitlinien eine Eskalation der Basistherapie, sofern sich nach einem bestimmten Zeitraum der Behandlungserfolg nicht einstellt. Welche Dauer für die Erreichung angemessen bzw. wie ein „adäquates Therapieansprechen“ zu definieren ist, wird selten konkretisiert; genaue Angaben in diesem Zusammenhang machen nur die EULAR-Leitlinie aus dem Jahr 2013 bzw. die (an die EULAR-Empfehlungen aus 2010 adaptierten) Empfehlungen der DGRh.

Die Empfehlungen zum Ablauf der Eskalation weichen teilweise voneinander ab: Während die DGRh-Leitlinie aus 2012 (siehe hierzu auch Punkt 4.7.1) empfiehlt, die initial eingeleitete Monotherapie zunächst durch Dosissteigerung bzw. Wechsel der Darreichungsform zu „optimieren“, bevor eine sDMARD-Kombination um Einsatz kommt (sequenziell eskalierte Monotherapie), befürwortet das schottische SIGN bei unzureichendem Therapieansprechen den Wechsel auf eine kombinierte DMARD-Strategie. Andere Leitlinien geben keine konkreten Empfehlungen, wie die „Therapieanpassung“ zu gestalten ist; in Abhängigkeit von der initialen Therapie ist sowohl die eskalierte Monotherapie als auch der umgehende Einsatz einer sDMARD-Kombination möglich.

Der Einsatz von bDMARDs ist angezeigt – hier sind die Empfehlungen einheitlich – sofern die Krankheitsaktivität des Patienten sowie weitere individuell vorliegende ungünstige Prognosefaktoren dies erforderlich machen. Demnach kann ein bDMARD bei hoher Krankheitsaktivität und schlechten prognostischen Faktoren auch direkt nach Versagen der initial eingesetzten sDMARD-Basistherapie verordnet werden.

Kein bDMARD wird in den betrachteten Leitlinien als vorrangig einzusetzender Wirkstoff benannt; bei der Entscheidung sind neben dem Zulassungsstatus des Medikaments insbesondere patientenindividuelle Faktoren (Kontraindikationen, Begleiterkrankungen) einzubeziehen. In diesem Zusammenhang sind auch die Erstellungszeitpunkte der Leitlinien sowie die Markteinführungen der für die RA-Therapie zugelassenen bDMARDs zu beachten. Bezüglich der Auswahl des einzusetzenden Wirkstoffes weicht das britische NICE von den übrigen Leitlinien ab und gibt für den Wirkstoff Anakinra eine negative Empfehlung. Im aktualisierten Therapiealgorithmus der DGRh-S1-Leitlinie wird die Substanz als „Alternative“ gekennzeichnet.

Die kanadische Leitlinie aus dem Jahr 2012 befasst sich in Bezug auf die Basistherapie ausschließlich mit dem Aspekt der Arzneimitteltherapiesicherheit.

- *Therapiedeeskalation*

Bei der Betrachtung dieses Versorgungsaspekts fällt auf, dass in vielen Leitlinien keine Empfehlungen diesbezüglich vorhanden sind (DGRh 2011, SIGN 2011, BSR 2006, ACR 2008). In anderen Empfehlungen wiederum sind die Formulierungen in diesem Kontext eher allgemein gehalten (NICE 2009, CAN 2011); etwas konkreter äußern sich die Autoren der DGRh-Leitlinie aus 2012.

Die Formulierung einer strukturierten Therapiedeeskalationsstrategie einschließlich einer präzisen Beschreibung der durchzuführenden Maßnahmen findet sich derzeit nur in den 2013 aktualisierten EULAR-Empfehlungen (mit GoR B kategorisiert): Der Remissionszustand sollte demzufolge 6-12 Monate stabil gewesen sein. Anschließend kann das Ausschleichen der Wirkstoffe in folgender Reihenfolge geschehen: GC – bDMARD – sDMARD (sofern beide DMARD-Arten zum Einsatz kamen).

Dabei sei die Therapie-Reduktion sowohl durch Verringerung der Dosis als auch in Form verlängerter Applikationsintervalle durchführbar.

Eine Kernaussage kann in diesem Kontext nicht formuliert werden, da aktuell nur eine konkrete Empfehlung zu diesem Versorgungsaspekt existiert.

- *Analgetika / Antiphlogistika*

Zu diesem Versorgungsaspekt existieren wenige explizite Empfehlungen, welche dafür mit hohen Evidenzeinstufungen bzw. Empfehlungsgraden versehen sind: In der NICE- (klassifiziert durch LoE 1+ oder 1++) und der BSR-Leitlinie (GoR A und B). Diese lassen sich zu folgender Kernaussage zusammenfassen: **Zur Kontrolle der Symptome können orale Analgetika / Antiphlogistika in der niedrigsten wirksamen Dosierung und unter Berücksichtigung patientenindividueller Risikofaktoren eingesetzt werden.** Vorrangig einzusetzende Wirkstoffe werden nicht benannt. Das NICE empfiehlt bezogen auf NSAR und Coxibe die Auswahl eines „Standard-Wirkstoffs“; auf die Notwendigkeit einer Ulkusprophylaxe durch die Verordnung eines PPI wird in den Empfehlungen hingewiesen.

▪ *Glucocorticoide*

Die Mehrheit der betrachteten Leitlinien geben zu diesem Versorgungsaspekt konkrete Empfehlungen mit durchgehend hohen GoR-Kategorien. Demnach wird der systemische Einsatz von niedrig bis mittelhoch dosierten GCs im Rahmen der initialen Therapiestrategie insbesondere aus folgendem Grund empfohlen: Unterdrückung der Krankheitsaktivität und Verzögerung von Gelenkerosionen bis zum Wirkeintritt der Basistherapie im Sinne einer „überbrückenden Therapie“. Bezogen auf die Definition „niedrige Dosierung“ sind Unterschiede erkennbar: 7,5 mg Prednisolon Äquivalent/Tag (EULAR 2013) bzw. <10 mg Prednisolon Äquivalent/Tag (DGRh 2012) bzw. < 15 mg Prednisolon Äquivalent/Tag (SIGN 2011). Andere Leitlinien machen in diesem Zusammenhang keine konkreten Angaben zur Dosierung.

Handelt es sich um Empfehlungen zum längerfristigen Einsatz weichen die Empfehlungen ebenfalls voneinander ab; sie können wie folgt zusammengefasst werden: Es besteht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung die Möglichkeit einer längerfristigen Fortführung der GC-Therapie, um Krankheitssymptome zu kontrollieren sowie die Ausbildung synovitischer Gewebeveränderungen und Gelenkerosionen zu verzögern. Die stärkste positive Empfehlung für dieses Vorgehen findet sich in der DGRh-S3-Leitlinie, die BSR-Leitlinie sieht hingegen eine längerfristige Behandlung nicht durch die vorliegende Evidenz begründet.

Intraartikuläre Steroidinjektionen werden explizit kaum empfohlen: Nur die BSR-Leitlinie sieht deren Einsatz als Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzepts, in der DGRh-S3-Leitlinie gibt es hierzu eine „Empfehlung der Konsensgruppe“.

Versorgungsaspekt „Komplementäre Therapieansätze / nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung“

In diesem Zusammenhang werden – sofern vorhanden – überwiegend Empfehlungen mit niedriger oder mittlerer GoR-Kategorie gegeben. Einheitlich sind die betrachteten Empfehlungen für diesen Versorgungsaspekt bezogen auf folgende allgemein gültige Kernaussage: Nicht-medikamentöse Interventionen gehören im Rahmen der multidisziplinären Behandlung zu einem adäquaten Krankheitsmanagement, um den körperlichen Funktionsstatus der Patienten zu verbessern, Gelenkdeformationen vorzubeugen und Schmerzen zu lindern. Darüber hinaus können die Durchführung von Alltagsaktivitäten und die Teilhabe am sozialen Leben durch nicht-medikamentöse Behandlungen optimiert werden.

Mit den höchsten GoR-Kategorien versehen sind in diesem Kontext Empfehlungen, welche sich auf den Einsatz von regelmäßigen Bewegungsübungen sowie von individuell abgestimmtem Kraft- und Ausdauertraining beziehen.

Bezogen auf die längerfristige Wirksamkeit komplementärer Behandlungsansätze findet sich hingegen wenig oder keine Evidenz, sodass diesbezüglich keine Empfehlungen formuliert wurden.

Versorgungsaspekt „Organisation der Therapie“

- *Koordination der Versorgungssektoren / Multidisziplinarität in der Behandlung*

Zu diesem Versorgungsaspekt finden sich nur wenige direkte und mit GoR-Kategorien versehene Empfehlungen. Häufiger handelt es sich um „Übergeordnete Empfehlungen / Prinzipien“ (EULAR, DGRh 2012, CAN 2011) oder „Empfehlungen der Konsensgruppe“ (HAS, SIGN) im Sinne des Good Clinical Practice: **Einheitlich wird die Notwendigkeit einer bedarfsgerechten und koordiniert durchgeführten multidisziplinären Behandlung hervorgehoben, wobei die generellen Therapieentscheidungen vom Rheumatologen zu treffen sind.**

Wie derartige Behandlungskonzepte am besten in der Praxis etabliert werden können, wird in den Leitlinien nicht konkret ausgeführt.

Dieser Aspekt wird in Punkt 4.2 aufgegriffen.

- *Einbeziehung des Patienten in Therapiegestaltung und Krankheitsmanagement*

Auch die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt werden überwiegend in Anlehnung an die Prinzipien der Good Clinical Practice kategorisiert, welche sich zu folgender Kernaussage zusammenfassen lassen: **In die Entscheidung über die Therapiegestaltung ist die Sicht des Patienten einzubeziehen. Nutzen und Risiko der jeweiligen Behandlungsoptionen müssen dem Patienten zu diesem Zweck in verständlicher Form erläutert und Möglichkeiten zum eigenverantwortlichen Krankheitsmanagement aufgezeigt werden.**

Abweichungen bestehen vor allem in der Gewichtung dieses Versorgungsaspektes: Während Einigkeit bezogen auf die formulierte Kernaussage besteht, etablieren nur die neueren Leitlinien diesen Versorgungsaspekt als übergeordnetes *und* vorrangig zu berücksichtigendes Therapieprinzip. Dennoch fehlen auch hier konkret formulierte

Hinweise zur Umsetzung in der Praxis, beispielsweise durch Erwähnung geeigneter, d.h. valider und praxistauglicher, Messinstrumente.

▪ *Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität*

Empfehlungen mittlerer bis hoher GoR-Kategorien finden sich in allen betrachteten Leitlinien mit Ausnahme der kanadischen aus dem Jahr 2012.

Die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt betonen einheitlich die Notwendigkeit einer regelmäßigen Messung und Dokumentation der Krankheitsaktivität, um das Ansprechen auf die Basistherapie zu überprüfen. Zu diesem Zweck ist der DAS28-Score ein valides und einfach anzuwendendes Instrument. Die Kontrollintervalle sollten zu Therapiebeginn sowie bei Patienten mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität kürzer sein (zwischen 1 – 3 Monaten), bei stabil niedriger Krankheitsaktivität kann das Monitoring in größeren Abständen erfolgen. Zum Einsatz bildgebender Verfahren fanden sich wenige konkrete Empfehlungen bezüglich der zu verwendenden Messmethode und angemessenen Intervallen zwischen den Untersuchungen. Die DGRh-S1-Leitlinie empfiehlt - nach Abwägung von Nutzen und Aufwand - eine radiologische Kontrolle zunächst 12 Monate nach Therapiebeginn und nachfolgend alle 1-2 Jahre.

7. Zwischenfazit

Leitlinien können als „Qualitätssicherungsinstrument“ im Versorgungsgeschehen bezeichnet werden. Mit dem Ziel einer angemessenen gesundheitsbezogenen Versorgung in spezifischen klinischen Situationen unterstützen sie die Entscheidungsfindung von Ärzten ebenso wie von anderen im Gesundheitswesen tätigen Personen sowie Patienten. Keinesfalls entbinden Leitlinien den Arzt von der Überprüfung der individuellen Anwendbarkeit im konkreten Fall: Sie dienen als Entscheidungshilfen und sind rechtlich nicht verbindlich; dies unterscheidet sie von Richtlinien. Da Leitlinien als Informationsquellen öffentlich zugänglich sind, sind sie darüber hinaus imstande, die Transparenz medizinischer Entscheidungen zu fördern (Kopp, 2011).

Unstreitig ist, dass die Qualität einer Leitlinie – neben methodischen Kriterien – insbesondere an ihrer Aktualität gemessen wird. Die AWMF als Netzwerk der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland gibt in diesem Zusammenhang zunächst eine Gültigkeitsdauer von fünf Jahren vor. Anschließend gelten Leitlinien als abgelaufen und sind zu aktualisieren (AWMF, 2014). Unter den eingeschlossenen Leitlinien sind damit – vom Zeitpunkt der Recherche im November 2014 ausgehend – drei gemäß AWMF-Kriterien als „nicht aktualisiert“ einzustufende Dokumente. Da die jeweiligen federführenden Fachgesellschaften (BSR, ACR und HAS) die Leitlinien jedoch nicht als „abgelaufen“ bzw. „in Aktualisierung befindlich“ kennzeichnen, werden die entsprechenden Dokumente nicht aufgrund ihres Erstellungsdatums aussortiert. Dieses Vorgehen ist auch im Kontext mit der Zielsetzung dieser Arbeit zu sehen, welche u.a. den zeitlichen Verlauf bzw. die Weiterentwicklungen im Versorgungsgeschehen abbilden soll. Die Aktualisierung weiterer HAS-Leitlinien wurde in Punkt 6.6.3.3.2 besprochen; diese Dokumente sind von der Fachgesellschaft eindeutig als „abgelaufen“ gekennzeichnet und wurden daher nicht in die weitere Extraktion eingeschlossen.

Bezogen auf die extrahierten Empfehlungen fällt auf, dass insbesondere die grundlegenden Empfehlungen zur Basistherapie sowie zur Therapie*eskalation* nahezu einheitlich sind – dies gilt für alle eingeschlossenen Leitlinien sowie die überwiegend hohen GoR- und LoE-Grade. Unterschiede bezüglich der erwähnten bDMARDs sind unter Berücksichtigung der Erstellungszeitpunkte der jeweiligen Leitlinien sowie der Zulassung der Wirkstoffe zu bewerten. Sofern Wirkstoffe genannt werden, wird in keiner der betrachteten Leitlinien ein bDMARD als vorrangig einzusetzender Wirkstoff benannt; dieser Sachver-

halt ist angesichts des Recherche-Ergebnisses zur gegenwärtigen Evidenzlage biotechnologisch hergestellter Basistherapeutika erklärbar.

Nur in den aktualisierten EULAR-Empfehlungen aus 2013 sowie der 2012 erschienenen DGRh-S1-Leitlinie finden sich hingegen konkrete Empfehlungen zur Durchführung einer *Therapiedeeskalation*.

Diesbezüglich kann konstatiert werden: Dank hochwirksamer krankheitsmodifizierender Antirheumatika erreichen inzwischen viele RA-Patienten eine Remission. Doch folgende Fragestellungen bleiben:

1. Sind die in Remission befindlichen Patienten geheilt und benötigen infolgedessen keine weitere Basistherapie?
2. Oder wird die Krankheitsaktivität durch die Medikation lediglich so gut unterdrückt, dass die Patienten weitgehend symptomfrei bleiben?

Beide Formen der Remission lassen sich bisher weder klinisch noch anhand von Biomarkern eindeutig unterscheiden. Angesichts der möglichen Nebenwirkungen einer (b)DMARD-Therapie einerseits sowie der Therapiekosten andererseits wäre eine solche Unterscheidung jedoch maßgeblich für die weitere Therapiegestaltung.: Ob Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung - nicht nur aus Wirtschaftlichkeitsaspekten, sondern ebenso vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsspektrums und aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit ist bei anhaltender Remission eine Therapie-Deeskalation in Betracht zu ziehen.

In diesem Zusammenhang untersuchen Haschka und Kollegen gegenwärtig in der dreiarmligen randomisierten Studie RETRO, ob eine Remission anhält, wenn die behandelnden Ärzte folgende Therapiestrategien wählen:

- Die bisherige Therapie wird trotz Remission fortgesetzt (Gruppe 1)
- es erfolgt eine Reduktion der Dosis um die Hälfte (Gruppe 2)
- in den ersten sechs Monaten wird die Dosis halbiert und das DMARD anschließend vollständig abgesetzt (Gruppe 3)

Käme es zu Rückfällen, würden die Patienten wieder mit dem ursprünglichen DMARD-Regime behandelt.

Bisher nahmen 101 Patienten an elf Zentren an der Studie teil. Voraussetzung ist eine seit mindestens sechs Monaten anhaltende Remission unter DMARD-Therapie, definiert als ein Wert von weniger als 2,6 im DAS28. Erwartet wird darüber hinaus, dass unter der Remission vor Studienbeginn keine Dosisreduktion erfolgte. Erste Zwischenergebnisse der noch laufenden Untersuchung wurden im Februar 2015 veröffentlicht: Ein Jahr nach

Studienbeginn waren in der Gruppe mit fortgeführter Therapie noch 84 Prozent in Remission, in der Gruppe 2 (Dosisreduktion um die Hälfte) 61 Prozent. Von den Patienten, die ihre Therapie nach sechs Monaten beendet hatten, zeigten 48 Prozent keinen Rückfall. Jeder zweite Patient in Remission könnte – den ersten Ergebnissen zufolge - zumindest mittelfristig auf Medikamente verzichten.

Zeigen muss die Studie weiterhin, ob die Remission bei den Patienten auch längerfristig bestehen bleibt. Als Prädiktor für ein Rezidiv eignet sich den Studiendaten zufolge insbesondere der Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide und Proteine (ACPA): Von den Patienten mit erneuter Krankheitsaktivität war knapp 75 Prozent zum Studienbeginn ACPA-positiv, aber nur 55 Prozent derjenigen, die im Studienverlauf in Remission blieben.

Die Zwischenauswertung der RETRO-Studie lässt sich wie folgt zusammenfassen: Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie ist möglich und zwar insbesondere bei Patienten ohne ACPA-Nachweis. Anhand dieser und weiterer Untersuchungen könnte es mittelfristig möglich sein, Ärzten evidenzbasierte Anleitungen zur Verfügung zu stellen, wie in der Praxis mit in Remission befindlichen RA-Patienten umzugehen ist (Haschka et al., 2015).

Bei der Betrachtung der extrahierten Empfehlungen finden sich darüber hinaus selten explizite Formulierungen zur Einbeziehung des Patienten in Therapiegestaltung und Krankheitsmanagement; nur die neueren Leitlinien akzentuieren diesen Versorgungsaspekt als übergeordnetes und vorrangig zu berücksichtigendes Therapieprinzip. Dies ist angesichts der Ergebnisse der Literaturrecherche im Kontext rheumatologische Versorgungsforschung verwunderlich: Methoden zur Erfassung der Krankheitsaktivität sowie zur Evaluierung der Lebensqualität und individueller Bedürfnisse von betroffenen Patienten wurden zuhauf untersucht und validiert. Instrumente wie beispielsweise das ENAT-Tool oder die AIMS2-SF-Skala erwiesen sich aufgrund ihrer kompakten Konstruktion zudem als durchaus praxistauglich. Letztere fokussiert nicht wie der HAQ oder der FFbH einzig auf funktionelle Beeinträchtigungen und vermag gleichzeitig im Gegensatz zu den Varianten der visuellen Analog-Skalen diverse PROs abzubilden.

Auffällig – weil wenig konkret - sind die Empfehlungen zur Koordination der Versorgungssektoren, d.h. zur Gewährleistung der Multidisziplinarität in der Behandlung. In diesem Kontext zeigen die Ergebnisse von Untersuchungen zur „Reichweite“ der rheumatologischen Versorgung, dass gegenwärtig bezogen auf die Kooperation und Vernetzung der an der Versorgung Beteiligten dringend weitere Fortschritte erforderlich sind; angesichts

eines aktuell bzw. nach wie vor bestehenden Rheumatologenmangels müssen Strukturen und Abläufe so gestaltet werden, dass dem Facharzt insbesondere für (Differenzial-) Diagnostik, Basistherapieeinleitung und Kontrolluntersuchungen ausreichend Ressourcen zur Verfügung stehen. Bestehende „Lücken“ zwischen Behandlungsempfehlungen der Leitlinien einerseits und deren Anwendung in der rheumatologischen Praxis andererseits (Benhamou et al., 2009; Krüger Karberg, 2011; Haraoui et al., 2012) zeigen jedoch, dass bezüglich der erforderlichen Verbesserung in der Koordination der Versorgungssektoren allgemein formulierte Hinweise - einheitlich wird in den meisten Leitlinien die „Notwendigkeit“ einer bedarfsgerechten und koordiniert durchgeführten multidisziplinären Behandlung betont – noch zu wenig zielführend sind.

8. Biopharmazeutika: Gesundheitsökonomische Betrachtung

8.1 Bedeutung von Biopharmazeutika im Arzneimittelmarkt

Nach Einführung des ersten Biopharmazeutikums Anfang der Achtzigerjahre – ein mittels rekombinanter DNA biosynthetisch hergestelltes Insulin aus *Escherichia coli* wurde 1982 unter dem Handelsnamen Humulin® in den Markt eingeführt – ist die Bedeutung derartiger Wirkstoffe in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen.

Ableiten lässt sich dies insbesondere durch die Betrachtung der Umsätze:

Im Jahr 2012 stieg der Umsatz von Biopharmazeutika in Deutschland auf rund 6 Milliarden Euro (Netto-Gesamtumsatz im Apotheken- und Klinikmarkt unter Berücksichtigung des 16%igen Herstellerabschlags). Erstmals erreichten Biopharmazeutika damit mehr als ein Fünftel (20,5%) des Marktanteils aller Arzneimittel in Deutschland. Der größte Zuwachs wurde in der Therapie von Patienten mit Autoimmunkrankheiten (plus 18 Prozent) und Krebs (plus 11 Prozent) erzielt. 2013 wuchsen die Umsätze weiter auf rund 6,5 Milliarden Euro. Dies entspricht einer Steigerung um 8,5% im Vergleich zum Vorjahr.

Ebenso verdeutlicht der von 20,5 % (2012) auf 21,4 % (2013) gestiegene Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt ihren zunehmenden Stellenwert, wobei das Wachstum dabei auf den steigenden medizinischen Bedarf zurückzuführen ist: Preiserhöhungen scheiden aufgrund des bestehenden Preismoratoriums als Ursache des Umsatzanstiegs aus. Darüber hinaus wurden die zugelassenen Anwendungsmöglichkeiten schon eingeführter Biopharmazeutika 2011 und 2012 in mehr als 25 Fällen auf neue Gebiete ausgedehnt.

In 2013 sind laut vfa bio 14 neue gentechnisch hergestellte Medikamente zugelassen worden, was knapp einem Drittel aller Neuzulassungen entspricht und den Rekord aus dem Jahr 2001 erstmals wiederholt. Wichtigste Indikationen sind dabei die Onkologie mit 10 Prozent des Gesamtwachstums und die Immunologie mit 14 Prozent (vfa bio & BCG, 2014).

8.2 Biosimilars

8.2.1 Begriffsdefinition und Zulassungsvoraussetzungen

Biosimilars sind Nachfolgeprodukte bereits zugelassener Biopharmazeutika, deren Patentschutz abgelaufen ist.

Wie beim Original erfolgt die Herstellung zumeist durch rekombinante DNA-Technologie in Form einer Geninsertion in eine Wirtszelle. Da sämtliche Biopharmazeutika aufgrund ihrer komplexen Proteinstruktur stets eine gewisse molekulare Variabilität aufweisen, können auch die entsprechenden Biosimilars strukturell nicht absolut identisch mit dem Referenzarzneimittel sein: Trotz weitestgehend identischer Aminosäuresequenz ist mit einer Heterogenität des Endprodukts zu rechnen, die sich vor allem aus posttranslationalen Modifikationen (z.B. Glykosylierung) ergibt. Selbst von Charge zu Charge können somit geringe Unterschiede im Endprodukt resultieren, bezeichnet als „Batch to batch“-Variabilität (ICH, 1999). Strukturunterschiede sind daher nicht vermeidbar, allerdings werden sie in ihrem Ausmaß limitiert. Diese Vorgabe gilt sowohl für das Original als auch für die Strukturvariationen zwischen Biosimilar und Original. Im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens bei der EMA muss nachgewiesen werden, dass die Unterschiede keine Auswirkungen auf Sicherheit und Wirksamkeit des Nachfolgeproduktes haben; die Zulassung wird in Europa durch die Europäische Kommission erteilt, nachdem die EMA die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Arzneimittels vorgenommen hat. Hintergrund: Alle gentechnisch hergestellten Arzneimittel müssen in einem zentralisierten Verfahren über die EMA zugelassen werden, für die Zulassung von Biosimilars wurde ein eigenes Regelwerk entwickelt. Die Basis dafür bildete die Richtlinie 2001/83/EC, die umfassend überarbeitet wurde (EU, 2001). Seit 2005 sind die gesetzlichen Bestimmungen für die Zulassung von Biosimilars in der EU in Kraft, grundlegend ist das in der „overarching guideline“ definierte Verfahren des „comparability exercise“: Um die Zulassung für ein Biosimilar zu erhalten, muss der Hersteller in einem sequenziell angelegten Verfahren Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des biosimilaren Wirkstoffes im Vergleich zum Referenzarzneimittel belegen (EMA, 2005).

Zunächst werden die Vergleichbarkeit der Qualität bzw. die physikalisch-chemische und die biologische Vergleichbarkeit sowie die Reinheit des Biosimilars überprüft. Eine Freigabe erfolgt nur, sofern die im Vorfeld definierten Spezifikationskriterien erfüllt sind.

Anschließend werden Biosimilar und Referenzarznei im *präklinischen* Setting miteinander verglichen. Die durchzuführenden In-vitro-Untersuchungen sind in produktspezifischen Richtlinien durch die EMA vorgegeben, d.h. die Anforderungen an die Vergleichbarkeit des Immunogenitätsprofils von Biosimilar und Referenzarznei sind je nach Biosimilar-Klasse verschieden (EMA, 2006-2015).

Abschließend ist die *klinische* Vergleichbarkeit nachzuweisen, wobei ein Nachweis des „comparability exercise“ im ersten Schritt bereits dafür spricht, dass Biosimilar und Referenzarzneimittel ausreichend ähnlich und damit klinisch äquivalent wirksam sind. Zwingend ist dieser Schritt dennoch, um die Verträglichkeit der Biosimilars zu belegen: Da sich die Herstellungsprozesse von Biosimilar und Original unterscheiden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass analytisch nicht bzw. unzureichend fassbare Parameter eine klinische Auffälligkeit provozieren.

Tabelle 15: Zusammenfassung der regulatorischen Anforderungen an ein Biosimilar (adaptiert nach Dörner et al., 2013)

Parameter	Anforderung
Primäre Aminosäuresequenz	Identische Abfolge wie das Original
Protein-Strukturen höherer Ordnung, posttranslationale Modifikationen und andere Molekül-Variationen	Dem Original nachweislich so ähnlich wie möglich
Wirkstärke	Dem Original entsprechend, im präklinischen und klinischen Setting (PK / PD) nachzuweisen
Darreichungsform	Dem Original entsprechend

Sonderfall Extrapolation der Indikation: Ist das Original für mehr als eine Indikation zugelassen, erlaubt die EMA - basierend auf einer Fall-zu-Fall-Bewertung und unter der Voraussetzung, dass den unterschiedlichen Indikationen der gleiche Wirkmechanismus des Wirkstoffs zugrunde liegt - für das Biosimilar die Extrapolation auf alle zugelassenen Indikationen. Dies gilt auch, wenn das Biosimilar nur in einer Indikation klinisch getestet wurde (EMA, 2014).

Die Deutsche Rheuma-Liga sieht insbesondere vor dem Hintergrund der Komplexität immunologischer Krankheitsbilder die Extrapolation der Indikationen als kritisch an. Befürwortet wird daher die Aufnahme der Biosimilars in das Beobachtungsregister RABBIT. Das Biosimilar ist dabei unter seinem Handelsnamen aufzunehmen, um gegebenenfalls

eine exakte Rückverfolgung gewährleisten zu können. Prinzipiell wird die Einführung von preiswerteren biotechnologischen Arzneimitteln jedoch positiv bewertet: Ohne die gute Qualität der Versorgung zu beeinträchtigen, könnten Therapien mit Biologika damit auch zukünftig für den Einzelnen und das Gesundheitssystem finanzierbar bleiben (Gromnica-Ihle, 2014).

8.2.2 Infliximab: Gegenüberstellung von Original und Biosimilar

8.2.2.1 Zur Studienlage und Substituierbarkeit

Im September 2013 wurde das erste Biosimilar eines monoklonalen Antikörpers mit dem Wirkstoff Infliximab in den gleichen Indikationen wie das Originalpräparat in Europa zugelassen (EMA, 2013). Bei den Präparaten Inflectra[®] und Remsima[®] mit dem Wirkstoff Infliximab handelt es sich um Bioidenticals, die dem gleichen Herstellungsprozess entstammen und von der südkoreanischen Firma Celltrion Healthcare (Remsima[®]) bzw. von der US-amerikanischen Firma Hospira (Inflectra[®]) vermarktet werden. In Deutschland wird Remsima[®] von Mundipharma vertrieben (Mundipharma, 2014). Als Referenzarzneimittel für die Entwicklung diente Remicade[®], das wie seine Biosimilars für folgende Indikationen zugelassen ist: Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis (MSD, 2013). Kurz vor der Zulassung dieses ersten Biosimilar-Antikörpers konnte der Zulassungsinhaber Janssen Biologics eine Verlängerung des Patents für Remicade[®] bis Anfang 2015 erwirken, sodass die Einführung von Inflectra[®]/Remsima[®] erst Mitte Februar 2015 erfolgte.

Neben dem Vergleich der Spezifikationen von Biosimilar und Originalpräparat waren zwei Head-to-head-Untersuchungen Grundlage für die Zulassung: In der Phase-I-Studie PLANETAS wurde Remsima[®] bei 250 Patienten mit ankylosierender Spondylitis geprüft (Park et al., 2013), in der Phase-III-Studie PLANETRA bei 606 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (Yoo et al., 2013).

Die Ergebnisse der PLANETRA-Studie bestätigten, dass das Biosimilar bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis bezüglich Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit sowie Immunogenität äquivalent zum Referenzpräparat Remicade[®] ist. Im ersten Studienjahr wurden das Biosimilar und das Originalpräparat randomisiert miteinander verglichen, der primäre Endpunkt wurde als Anteil der Patienten definiert, welche eine mindestens 20-prozentige Verbesserung der Symptomatik (ACR20) in Woche 30 zeigten. Eine ACR20-

Response erreichten bis Woche 30 in beiden Gruppen vergleichbar viele Patienten: 61 Prozent (biosimilares Infliximab) vs. 59 Prozent (Original-Infliximab). Im zweiten Jahr erhielten auch diejenigen Patienten das Biosimilar, die im ersten Jahr mit dem Original behandelt wurden. Anhand dieses Studiendesigns konnte nachgewiesen werden, dass Remsima[®] sowohl in der Erhaltungstherapie bis zu zwei Jahren als auch nach der Umstellung von Remicade[®] wirksam ist.

Bezogen auf die Substituierbarkeit von Original und Biosimilar in der Praxis können nach der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Beginn einer Behandlung Biosimilars ebenso eingesetzt werden wie das Originalpräparat; bei Therapieumstellung sei hingegen - vergleichbar mit einer Umstellung zwischen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse – eine engmaschigere Kontrolle erforderlich (AkdÄ, 2008). Dies ist im Wesentlichen auch der Standpunkt der deutschen Rheuma-Liga: Unter Beachtung individueller Besonderheiten des Patienten könnten bei Neueinstellungen durchaus biosimilare Wirkstoffe zum Einsatz kommen; sofern Patienten mit einem Biologikum gut eingestellt seien, sollte nicht aufgrund von Kostenüberlegungen auf ein anderes Präparat gewechselt werden. In diesem Zusammenhang müssten medizinische Überlegungen und Notwendigkeiten ausschlaggebend sein (Gromnica-Ihle, 2014). Folgendes ist dabei entscheidend: Trotz der nachgewiesenen Äquivalenz zum Originalpräparat, unterscheidet sich der Produktionsprozess von Remicade[®] dennoch von dem der Infliximab-Biosimilars. Remicade[®] ist mit den Biosimilar-Präparaten daher rechtlich nicht als wirkstoffgleich anzusehen und darf bei namentlicher Verordnung nicht durch ein Biosimilar ersetzt werden. Das gilt auch dann, wenn der Arzt keinen aut-idem-Ausschluss vorsieht, da keine Wirkstoffgleichheit gegeben ist. Wirkstoffgleich sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel nur, wenn sich Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess nicht unterscheiden. Da sowohl der Produktionsprozess für Infliximab in Inflectra[®] als auch für Infliximab in Remsima[®] identisch ist, ist diesbezüglich Wirkstoffgleichheit gegeben: Inflectra[®] und Remsima[®] sind damit Bioidenticals. Wäre also Inflectra[®] oder Remsima[®] verordnet, könnte ein Austausch nach dem Grundprinzip der Substitution und des § 129 SGB V theoretisch erfolgen. Bislang sind allerdings Infliximab-haltige Arzneimittel nicht in der Anlage I des Apothekenrahmenvertrages aufgeführt (Stand Februar 2015). Aktuell finden sich hier nur die Wirkstoffe Epoetin alfa, Epoetin zeta, Filgrastim und Interferon-beta 1b (GKV-Spitzenverband, 2012). Bis zur Änderung der Anlage sind die beiden Bioidenticals zum gegenwärtigen Zeitpunkt formalrechtlich nach Rahmenvertrag nicht substituierbar.

8.2.2.2 Therapiekosten

Eine Gegenüberstellung der Preise der gegenwärtig verfügbaren Infliximab-Biosimilars - verglichen mit dem Original und dem günstigsten Reimport- verdeutlichen bereits das mögliche Einsparpotenzial; hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die erfolgten Preissenkungen von Inflectra® und Remsima® in dem betrachteten Zeitraum um jeweils gut 400 € bezogen auf den gesetzlichen Verkaufspreis.

Tabelle 16: Preisvergleich Remicade® und Infliximab-Biosimilars am Beispiel der Packungsgröße N2 (Lauer-Taxe, Stand 15.02.2015 bzw. 01.04.2015)

Handelsname, Packungsgröße	Anbieter	Taxe-VK in € (Stand 15.02.2015)	Taxe-VK in € (Stand 01.04.2015)
Inflectra® 100 mg N2 5 St	Hospira Deutschland GmbH	3920,04	3506,19
Remicade® 100 mg N2 5 St	MSD Sharp & Dohme GmbH (Original)	4674,97	4674,97
Remicade® 100 mg N2 5 St	Abacus Medicine (günstigster Reimport)	4209,38	4209,38
Remsima® 100 mg N2 5 St	Mundipharma GmbH	4163,42	3752,81

Bei rheumatoider Arthritis werden für einen Erwachsenen je nach Körpergewicht pro Infusion zwei bzw. drei Trockenampullen mit jeweils 100 mg Infliximab benötigt.

In den Fachinformationen heißt es diesbezüglich:

„Eine Dosis von 3 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht. Der Erstinfusion folgen weitere Infusionen mit einer Dosierung von 3 mg/kg nach 2 und 6 Wochen, danach alle 8 Wochen. Infliximab muss zusammen mit Methotrexat verabreicht werden.“
(MSD, 2013; Mundipharma, 2014; Hospira, 2014).

Die Berechnung erfolgt dementsprechend für das erste Jahr mit acht Infusionen:

0. - 2. - 6. - 14. - 22. - 30. - 38. - 46. Kalenderwoche.

Um einen Bezug zu den verfügbaren Packungsgrößen zu gewährleisten, werden die Kosten für Patienten mit einem Körpergewicht kleiner oder gleich 66 kg (entsprechend $66 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 198 \text{ mg}$ Infliximab, d.h. zwei Trockenampullen pro Infusion) sowie für Patienten errechnet, die zwischen 66 kg und 100 kg wiegen (entsprechend minimal 201 mg und maximal 300 mg Wirkstoff, also drei Trockenampullen pro Infusion).

Hinzu kommen die Kosten für Methotrexat: Angenommen wird eine Dosis von 15mg pro Woche (mittlere wöchentliche Dosis) in Tablettenform, die Kosten dafür betragen jährlich knapp 100 €. In der parenteralen Darreichungsform würden die Kosten für Methotrexat jährlich knapp 1000 € betragen.

Tabelle 17: Vergleich der Jahrestherapiekosten: Remicade®-Original, günstigster Remicade®-Reimport sowie Inflectra® und Remsima® (Stand der jeweiligen Apotheken-Verkaufspreise: 01.04.2015)

| Arzneimittel | Dosierung | Kosten pro Infusion | Jahrestherapiekosten für Infliximab, bezogen auf das 1. Jahr |
|---|--|---------------------|--|
| Remicade®
Original | Patient mit $\text{KG} \leq 66 \text{ kg}$
2 Durchstechflaschen
pro Infusion | 1.904,37 € | 15.234,96 € |
| Remicade®
Original | Patient mit $\text{KG} > 66 \text{ kg} - 100 \text{ kg}$
3 Durchstechflaschen
pro Infusion | 2.827,92 € | 22.623,36 € |
| Remicade®
<i>Abacus Me-
dicine</i> | Patient mit $\text{KG} \leq 66 \text{ kg}$
2 Durchstechflaschen
pro Infusion | 1.716,30 € | 13.730,40 € |
| Remicade®
<i>European
Pharma</i> | Patient mit $\text{KG} > 66 \text{ kg} - 100 \text{ kg}$
3 Durchstechflaschen
pro Infusion | 2.539,36 € | 20.314,88 € |
| Remsima® | Patient mit $\text{KG} \leq 66 \text{ kg}$
2 Durchstechflaschen
pro Infusion | 1.535,52 € | 12.284,16 € |
| Remsima® | Patient mit $\text{KG} > 66 \text{ kg} - 100 \text{ kg}$
3 Durchstechflaschen
pro Infusion | 2.274,61 € | 18.196,88 € |

| | | | |
|------------|---|------------------|--------------------|
| Inflectra® | Patient mit KG ≤ 66 kg
2 Durchstechflaschen
pro Infusion* | 1436,14 € | 11.489,12 € |
| Inflectra® | Patient mit KG > 66 kg - 100 kg
3 Durchstechflaschen
pro Infusion | 2.120,94 | 16.967,52 € |

* keine 2er-Packung verfügbar, daher Berücksichtigung zweier Einzelpackungen

Ebenso wie die Gegenüberstellung der Preise pro Einzelpackung (siehe Tabelle 16) verdeutlichen auch die errechneten Jahrestherapiekosten die potenziellen Einsparmöglichkeiten durch Biosimilars – hier allein bezogen auf die neu zugelassenen Infliximab-Biosimilars.

Da in naher Zukunft der Patentschutz weiterer monoklonaler Antikörper (siehe Punkt 8.2.4) auslaufen wird, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt von einem enorm hohen Wirtschaftlichkeitspotenzial infolge des Markteintritts weiterer biosimilarer Antikörper auszugehen.

Anhand vorliegender Arzneimittelverordnungsdaten des Marktforschungsunternehmens IMS Health soll im Folgenden für das Infliximab-Original Remicade® eine Einschätzung der möglichen Einsparungen infolge des Markteintritts der beiden Biosimilars Inflectra® und Remsima® erfolgen.

Die Statistiken der IMS-Berichte basieren auf den Einkaufsstatistiken deutscher Apotheken, abgebildet wird der gesamte „Pharmazeutische Markt“ bestehend aus GKV und PKV. Folgendes wird in diesem Zusammenhang in den Berechnungen berücksichtigt:

1. Reale Beschreibung der Verordnungen des Originals und der entsprechenden Reimporte bezogen auf den Fünfjahreszeitraum 2010-2014:

Grundlage bilden die Verordnungsdaten von Original und Reimporten in dem definierten Zeitraum bezogen auf Anzahl und Wert der abgegebenen Einheiten; letzterer wird in den vorliegenden IMS-Berichten bewertet nach dem Großhandelseinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer (entsprechend dem ApU / HAP = Herstellerabgabepreis), sodass die errechneten Zahlen den Industrieumsätzen der betrachteten Präparate entsprechen.

2. Kostenmodellierung zur Abschätzung der möglichen Einsparungen infolge des Markteintritts der biosimilaren Arzneimittel:

In diesem Kontext erfolgt die Berechnung bezogen auf die realen Verordnungsdaten aus dem Jahr 2014. Ausgangspunkt bildet die hypothetische Annahme, dass die beiden

biosimilaren Antikörper in diesem Jahr bereits zugelassen waren und folgende Fragestellung: Wie hoch wären die anfallenden Kosten gewesen, wenn eines der beiden Biosimilars in dem betrachteten Jahr verordnet bzw. in der Apotheke abgegeben worden wäre? Aus der Differenz der errechneten Kosten resultieren die entsprechend möglichen Einsparungen.

Praktisch werden die für das Original und die Reimporte ermittelten Verordnungszahlen auf die Großhandels-Einkaufspreise (Stand 01.04.2015, Lauer-Taxe) der beiden Biosimilars angewendet, wobei dies - um eine annähernde Übertragbarkeit auf die Rahmenbedingungen des Originals zu gewährleisten - unter der Annahme geschieht, dass in dem betreffenden Jahr des betrachteten Zeitraumes nur das jeweilige Biosimilar – d.h. nicht das entsprechende Bioidentical oder das Original – für die Verordnung zur Verfügung gestanden hätte.

In diesem Kontext sollen verschiedene Szenarien modelliert werden, um die möglichen Einspareffekte bei unterschiedlich hohen Biosimilar-Anteilen ermitteln zu können: Angenommen werden 30%, 50%, 80% sowie – zum Vergleich – 100%-Biosimilar-Anteil gegenüber dem Original und seinen Reimporten. Dies geschieht zum einen vor dem Hintergrund, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch schwer einzuschätzen ist, wie sich die neu zugelassenen Präparate im Markt platzieren werden. Andererseits wird gegenwärtig auch über die Einführung von „Biosimilar-Quoten“ in Arzneimittelvereinbarungen zwischen KVen und Krankenkassen diskutiert, sodass die jeweiligen Szenarien auch vor diesem Hintergrund zu interpretieren sind.

Hinweis: Die Höhe der Rabatte aus den geschlossenen Verträgen (siehe Punkt 8.2.3) sind nicht bekannt; dies ist bei der Betrachtung sämtlicher errechneter Kosten zu berücksichtigen.

Tabelle 18: Darstellung der Infliximab-Verordnungen zwischen 2010 und 2014 bezogen auf das Original und Remicade[®]-Reimporte

| Jahr | Anzahl Packungen Remicade[®] (addiert, Original + Reimporte) | Wert der Packungen, bewertet nach Großhandels-EK ohne Mehrwertsteuer = HAP (Industrieumsatz) |
|-------------|--|---|
| 2014 | 83.100 | 201.027.800 € |
| 2013 | 71.700 | 183.721.300 € |

| | | |
|-------------|--------|---------------|
| 2012 | 63.600 | 161.738.800 € |
| 2011 | 54.900 | 134.697.700 € |
| 2010 | 51.200 | 118.622.800 € |

Tabelle 19: Anteile der Original- und Reimport-Verordnungen im betrachteten Fünfjahreszeitraum

| Jahr | Anzahl Packungen Remicade®-Original | Wert der Packungen, bewertet nach HAP (Industrieumsatz) | Anzahl Packungen Reimporte | Wert der Packungen, bewertet nach HAP (Industrieumsatz) |
|-------------|-------------------------------------|---|----------------------------|---|
| 2014 | 54.400 | 147.814.500 € | 28.700 | 53.213.300 € |
| 2013 | 55.700 | 147.957.400 € | 16.000 | 35.763.900 € |
| 2012 | 48.800 | 126.001.100 € | 14.800 | 35.737.700 € |
| 2011 | 34.600 | 86.759.000 € | 20.300 | 47.938.700 € |
| 2010 | 24.200 | 58.965.200 € | 27.000 | 59.657.600 € |
| | 217.700 | 567.497.200 € | 106.800 | 232.311.200 € |

Ausgehend von im Jahr 2010 fast gleichen Verordnungszahlen von Original und Reimport, fällt folgendes auf: Während die Verordnungszahlen des Originals in dem betrachteten Fünfjahreszeitraum kontinuierlich steigen bzw. zwischen 2013 und 2014 fast unverändert blieben, sind die Zahlen der von Apotheken eingekauften Reimport-Packungen zunächst deutlich rückläufig und erreichten erst 2014 wieder das Niveau aus 2010. Verschiedene Ursachen können diesen Sachverhalt erklären, in erster Linie sind in diesem Kontext aber die mit dem Originalhersteller geschlossenen Rabattverträge zu berücksichtigen (siehe hierzu auch Punkt 8.2.3). Ebenfalls möglich sind etwaige Lieferengpässe der verfügbaren Reimporte im betrachteten Zeitraum

Für die Kostenmodellierung wird nicht der gesamte Fünfjahreszeitraum betrachtet, sondern auf der Grundlage der aktuellsten verfügbaren Verordnungsdaten (aus dem Jahr 2014) durchgeführt.

Tabelle 20: Ausgangspunkt für die Kostenmodellierung nach möglichem prozentualem Anteil abgegebener Biosimilar-Packungen bezogen auf die Verordnungsdaten des Originals sowie Remicade®-Reimporte im Jahr 2014

| | |
|---|--|
| 100 % Biosimilar entsprechen 83.100 Packungen | es würden damit 0 % der Packungen, entsprechend einem Wert von 0 € auf das Original sowie Remicade®-Reimporte entfallen |
| 80 % Biosimilar entsprechen 66.480 Packungen | es würden damit weiterhin noch 20 % der Packungen, entsprechend einem Wert von 40.205.560 €, auf das Original sowie Remicade®-Reimporte entfallen |
| 50% Biosimilar entsprechen 41.550 Packungen | es würden damit weiterhin noch 50 % der Packungen, entsprechend einem Wert von 100.513.900 €, auf das Original sowie Remicade®-Reimporte entfallen |
| 30 % Biosimilar entsprechen 24.930 Packungen | es würden damit weiterhin noch 70 % der Packungen, entsprechend einem Wert von 140.719.460 €, auf das Original sowie Remicade®-Reimporte entfallen |

Tabelle 21: Kostenmodellierung für das Biosimilar Remsima® je nach möglichem prozentualem Anteil abgegebener Biosimilar-Packungen bezogen auf die Verordnungsdaten des Originals sowie Remicade®-Reimporte im Jahr 2014

| Angenommener Anteil an biosimilaren Infiximab-Verordnungen | Wert der Biosimilar-Packungen, berechnet nach dem mittleren Großhandels-EK (HAP, Stand 01.04.2015) | Resultierender Gesamt-Wert der Infiximab-Verordnungen unter Berücksichtigung der weiterhin anfallenden Kosten für Original sowie Remicade®-Reimporte | Einsparung gegenüber 100 % Remicade®-Verordnungen, entsprechend einem Industrieumsatz von 201.027.800 € im Jahr 2014 |
|--|--|--|--|
| 100 % Remsima® | 175.382.550 € | 175.382.550 € | 25.645.250 € |
| 80 % Remsima® | 140.306.040 € | 140.306.040 €
+ 40.205.560 €
= 180.511.964 € | 20.515.836 € |
| 50% Remsima® | 87.585.750 € | 87.585.750 €
+ 100.513.900 €
= 188.099.650 € | 12.928.150 € |
| 30 % Remsima® | 52.614.765 € | 52.614.765 €
+ 140.719.460 €
= 193.334.225 € | 7.693.575 € |

Tabelle 22: Kostenmodellierung für das Biosimilar Inflectra® je nach möglichem prozentualen Anteil abgegebener Biosimilar-Packungen bezogen auf die Verordnungsdaten des Originals sowie Remicade®-Reimporte im Jahr 2014

| Angenommener Anteil an biosimilaren Infliximab-Verordnungen | Wert der Biosimilar-Packungen, berechnet nach dem mittleren Großhandels-EK (HAP, Stand 01.04.2015) | Resultierender Gesamt-Wert der Infliximab-Verordnungen unter Berücksichtigung der weiterhin anfallenden Kosten für Original sowie Remicade®-Reimporte | Einsparung gegenüber 100 % Remicade®-Verordnungen, entsprechend einem Industrieumsatz von 201.027.800 € im Jahr 2014 |
|---|--|---|--|
| 100 % Inflectra® | 163.387.896 € | 163.387.896 € | 37.639.904 € |
| 80 % Inflectra® | 130.710.317 € | 130.710.317 €
+ 40.205.560 €
= 170.915.877 € | 30.111.923 € |
| 50% Inflectra® | 81.693.948 € | 81.693.948 €
+ 100.513.900 €
= 182.207.848 € | 18.819.952 € |
| 30 % Inflectra® | 49.016.369 € | 49.016.369 €
+ 140.719.460 €
= 189.735.829 € | 11.291.971 € |

Bezogen auf die Großhandels-Einkaufspreise sind rechnerisch - abhängig vom prozentualen Biosimilar-Anteil - bemerkenswerte Einsparungen erzielbar.

Angesichts bestehender Biosimilar-Quoten für bereits länger zugelassene biosimilare Wirkstoffe (siehe Punkt 8.2.3) ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch sowohl das 100%- als auch das 80%-Szenario als eher unwahrscheinlich anzusehen.

Zukünftig durchaus denkbar sind hingegen 30 bis 50 % Biosimilar-Anteil, sofern die arzneimittelpolitischen Rahmenbedingungen deren Markttablierung insbesondere in der initialen Phase nach erfolgter Zulassung in ausreichendem Maße ermöglichen.

Ließen sich derartige Verordnungsanteile für die biosimilaren Infliximab-Präparate realisieren, könnte dies jährlich Einsparungen zwischen durchschnittlich rund 9,5 Mio. € (30% Biosimilar-Anteil) und rund 16 Mio. € (50% Biosimilar-Anteil) bedeuten.

8.2.3 Biopharmazeutika in der GKV-Arzneimittelversorgung:

Rabattverträge und Biosimilar-Quoten

Die von IMS Health erhobenen Daten bilden wie oben erwähnt den gesamten Arzneimittelmarkt ab.

An dieser Stelle sollen demgegenüber aktuelle versorgungsrelevante Aspekte diskutiert werden, welche ausschließlich die Arzneimittelversorgung in der GKV betreffen:

1. Rabattverträge: Möglich wurden diese direkten Belieferungs-Verträge durch das im Januar 2003 in Kraft getretene Beitragssatzsicherungsgesetz (BSSichG). Das im Mai 2006 in Kraft getretene Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG) und das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) erweiterten ab dem 1. April 2007 die Möglichkeiten der Krankenkassen zusätzlich. Das Ziel, das die Bundesregierung mit beiden Gesetzen und den daraus resultierenden Arzneimittel-Rabattverträgen verfolgte, ist die Kostensenkung bei den Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen (KBV, 2015).

Ursprünglich konnte zwischen zwei Typen von Rabattverträgen unterschieden werden. Im Falle der Sortiments- oder Portfolioverträge wurde das gesamte Sortiment einer oder mehrerer Hersteller mit einem vereinbarten Abschlag unter Vertrag genommen. Diese Vertragsform wurde infolge der 16. AMG-Novelle, die am 26.10.2012 nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft trat, vom zweiten Ausschreibungs-Typ der wirkstoffbezogenen Verträge ersetzt (BGH, 2012): Verschiedene Anbieter erhalten nach den jeweils günstigsten Angeboten den Zuschlag, der Rabatt kann auf diese Weise optimiert werden; darüber hinaus entstehen wettbewerbsrechtlich weniger Probleme, weil prinzipiell jeder Hersteller möglicher Vertragspartner sein kann. Gleichzeitig ergeben sich bei der Umsetzung der Rabattvertrags-Arzneiversorgung durch Lieferengpässe der Vertragshersteller und Unsicherheiten der Patienten aufgrund der Medikamenten-Umstellung auch juristische Probleme: Bei der Vertragsgestaltung treffen mit dem Vergaberecht und dem Sozialrecht zwei Rechtsgebiete aufeinander, Streitigkeiten um die abschließende Zuständigkeit bezogen auf die Vertragsgestaltungen waren in der Vergangenheit keine Seltenheit (FAZ, 2008).

Die bestehende Rabattvertragslage im April 2015 bezogen auf den Wirkstoff Infliximab stellte sich wie folgt dar: Gesetzliche Krankenkassen hatten zu diesem Zeitpunkt für ins-

gesamt 43.255.008 (entsprechend etwa 82 % aller GKV-Versicherten) einen Erstanbieter-Rabattvertrag mit Hersteller MSD über das Infliximab-Original (Remicade®) geschlossen (DAP, 2015). Der Verband ProGenerika weist in diesem Zusammenhang und vor dem Hintergrund des Markteintritts der entsprechenden Biosimilars auf die Einhaltung fairer Wettbewerbsbedingungen hin. Bestünden die Rabattverträge des Erstanbieters nach Patentablauf fort, sei der Preiswettbewerb in Gefahr; weiterhin forderte der Verband in einer Pressemitteilung des Monats Februar 2015, nach Markteintritt des ersten Biosimilars ein "24-monatiges Vertragsmoratorium" zu gewährleisten, um die Etablierung der neu zugelassenen Biopharmazeutika im Markt zu ermöglichen (ProGenerika, 2015). In diesem Zusammenhang wurde bereits 2010 in einem Gutachten im Auftrag des BMG („Gutachten im Auftrag des BMG zur Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie“) darauf hingewiesen, Rabattvertragsregelungen für Biosimilars derart auszugestalten, dass deren Marktetablierung nicht behindert, sondern gefördert wird (Glaeske et al., 2010).

Nach dem Markteintritt der Infliximab-Biosimilars wird sich die Rabattvertragslage nun infolge der von der Techniker Krankenkasse initiierten Ausschreibung im Rahmen eines „Open-House“-Verfahrens verändern: Erste Verträge ergaben sich sowohl mit dem Originalanbieter MSD als auch dem Biosimilaranbieter Mundipharma (Remsima®). Partner dieses Vertrages sind außerdem die DAK-Gesundheit, die KKH Kaufmännische Krankenkasse, die BKK vor Ort, die Pronova BKK sowie die HEK. Der Vertrag beginne nach Angaben der Techniker Krankenkasse am 1. Mai 2015 und sei nach wie vor offen für weitere Teilnehmer, beispielsweise den derzeit zweiten Biosimilaranbieter Hospira sowie Re-Importeure von Remicade® (TK, 2015). Auch die Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) meldet - gleichfalls im Open-House-Verfahren - Rabattvereinbarungen für Infliximab mit MSD und Mundipharma geschlossen zu haben; die Gesellschaft verhandelt für 42 Betriebskrankenkassen. Der entsprechende Vertrag beginne am 1. April 2015 und sei zunächst auf zwei Jahre angelegt (GWQ, 2015).

Nicht unumstritten ist in diesem Zusammenhang das Vorgehen der „Open-House“-Ausschreibungen. Bei dem neuen Beschaffungsmodell wird von der jeweiligen Krankenkasse (bzw. dem für die Rabattvertragsgestaltung eingesetzten Verband) allen pharmazeutischen Unternehmen bei Erfüllung gewisser Mindestkriterien der Abschluss wirkstoffbezogener Arzneimittelrabattverträge im Sinne des § 130a Abs.8 S.1 SGB V unter einheitlichen Bedingungen verbindlich angeboten. Insbesondere geben die Krankenkassen (bzw. deren Verbände) für den betreffenden Wirkstoff einheitlich eine feste Ra-

batthöhe vor. Der Arzneimittelrabattvertrag soll dann mit jedem pharmazeutischen Unternehmen abgeschlossen werden, der die genannten Voraussetzungen erfüllt und einen Teilnahmeantrag abgibt. Das Bundesversicherungsamt weist in seiner aufsichtsbehördlichen Bewertung darauf hin, dass die Vereinbarung von Arzneimittelrabatten im Wege des „Open-house“-Verfahrens nach der Rechtsprechung der Vergabekammer des Bundes prinzipiell gegen das Vergaberecht verstößt (BVA, 2014). Diese grundsätzliche Ansicht teilte das OLG Düsseldorf in der Form nicht: Die betreffenden Entscheidungen der Vergabekammer des Bundes bzw. das Verfahren wurden ausgesetzt und „entscheidungserhebliche“ Fragen dem EuGH zur Vorabentscheidung vorgelegt. In einer die Entscheidung tragenden Begründung erklärte das Gericht, dass es das „Open-house“-Verfahren unter bestimmten Bedingungen für zulässig hält. Diese seien erfüllt, wenn eine Krankenkasse (bzw. ein Krankenkassenverband) bei der Gestaltung und Durchführung eines „Open-house“-Verfahrens

- die Durchführung europaweit publiziert,
- eindeutige Regeln über den Vertragsschluss und den Vertragsbeitritt festlegt,
- die Vertragsbedingungen im Vorhinein in der Weise festlegt, dass kein pharmazeutischer Unternehmer auf den Inhalt des Arzneimittelrabattvertrags Einfluss nehmen kann
- Wirtschaftsteilnehmern ein jederzeitiges Beitrittsrecht gewährt und
- den Vertragsschluss europaweit bekannt gibt. (OLG, 2014)

Unter Berücksichtigung der oben genannten Voraussetzungen sieht das Bundesversicherungsamt die Durchführung von „Open-house“-Verfahren bei der Vereinbarung von Arzneimittelrabatten als vergaberechtlich vertretbar an.

2. „Biosimilar-Quoten“: Beispiel Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL): Aktuell besteht zwischen den Krankenkassen und der KVWL eine Zielvereinbarung für das Wachstumshormon Somatropin, wonach 25 Prozent der Verordnungen auf ein biosimilares Arzneimittel entfallen sollen („quantitatives Ziel“). Dadurch würde der Versorgungsanteil vergrößert und - insbesondere der vorrangige Einsatz bei Neueinstellungen - zur Erreichung der Wirtschaftlichkeitsziele beitragen (KVWL, 2015). Der Verein ProGenerika vertritt diesbezüglich die Auffassung, dass sich durch die Festlegung bundesweiter Zielvereinbarungen für Biosimilars die Patientenversorgung mit biopharmazeutischen Arzneimitteln „bei gleicher Qualität und Wirksamkeit insgesamt kostengünstiger“ gestalten ließe (ProGenerika, 2014). In einigen regionalen Arzneimittelvereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen mit den jeweiligen Verbänden der Krankenkassen gibt es be-

reits unterschiedliche Maßnahmen, um Biosimilars zu stärken: Bei der KV Bremen bestehen Verordnungsquoten für Epoetin-Biosimilars, die KV Bayern hat sich generell auf die vorrangige Verordnung von Biosimilars festgelegt, die KV Sachsen setzt auf die Information von Ärzten zum Thema biosimilare Arzneimittel (KVHB, 2013; KVB, 2014; KVS, 2014). Teilweise finden sich auch Kombinationen dieser Maßnahmen.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) lehnt hingegen feste Quoten ab; diese würden „automatisch Patienten bestimmte Medikamente jenseits medizinischer Gründe aufnötigen“. Der Verband tritt dementsprechend dafür ein, dass Markteinteile durch Wettbewerb zu erringen und „nicht durch das Errichten von ‚Schutzzäunen‘“ zuzuteilen seien. Sofern die bereits verfügbaren bzw. in den nächsten Jahren erwarteten Biosimilars den Zulassungsanforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit entsprechen und „besonders günstig“ angeboten würden, seien für ihre Verbreitung keine Quoten erforderlich (VFA, 2015).

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung kann sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt zur Kontrolle der Arzneimittelausgaben sowohl Verordnungsquoten als auch Rabattverträge für Biosimilars vorstellen. In die Rahmenvorgaben Arzneimittel haben allerdings bislang nur die biosimilaren Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe Eingang gefunden, für die Mindestverordnungsquoten vereinbart werden sollen. Inwieweit künftig weitere Biosimilars berücksichtigt würden, hänge in erster Linie von der Marktsituation ab (Zahl der verfügbaren Biosimilars, Preisunterschiede zum Original, Verordnungsvolumen); keinesfalls seien durch die Vorgabe von Verordnungsquoten „Monopol-Stellungen“ zu erzeugen. Ähnliches gelte - vor dem Hintergrund zahlreicher Patentabläufe in den nächsten Jahren - für Rabattverträge. Dennoch wird auch hier entscheidend sein, wie sich die Biosimilars im Markt platzieren und ob bzw. inwiefern sich ein relevanter Wettbewerb um Marktanteile und Preise einstellt (KBV, 2014).

8.2.4 Rückblick und Ausblick:

Patentabläufe und Wirtschaftlichkeitspotenziale biosimilarer Arzneimittel

Tabelle 23: Biopharmazeutika und ihre Patentlaufzeiten
(nach BPI, 2014; Auswahl)

| Handelsname | INN | Jahr des Patentablaufs bzw. erwarteter Patentablauf in der EU |
|--------------|--------------------|---|
| Humulin® | Human Insulin | 2001 |
| Cerezyme® | Imiglucerase | 2001 |
| IntronA® | Interferon alfa-2b | 2002 |
| Nutropin AQ® | Somatropin | 2003 |
| Avonex® | Interferon beta-1a | 2003 |
| Humatrope® | Somatropin | 2003 |
| Erypo® | Epoetin alfa | 2004 |
| Neupogen® | Filgrastim | 2006 |
| Albutein® | Humanalbumin | 2006 |
| Remicade® | Infliximab | 2013/2015 |
| MabThera® | Rituximab | 2013 |
| Herceptin® | Trastuzumab | 2014 |
| Erbix® | Cetuximab | 2014 |
| Enbrel® | Etanercept | 2015 |
| Lucentis® | Ranibizumab | 2016 |
| Copaxone® | Glatirameracetat | 2017 |
| Humira® | Adalimumab | 2018 |
| Orencia® | Abatacept | 2019 |
| Avastin® | Bevacizumab | 2022 |

Anhand der Tabelle wird deutlich, dass die Entwicklung von biosimilaren monoklonalen Antikörpern am Anfang steht, weitere Wirkstoffe befinden sich in der fortgeschrittenen Entwicklung: Das Wirkstoffpatent für Adalimumab endet in Europa laut Hersteller Abbvie im April 2018, der TNF-Blocker war nach Angaben von IMS Health im Jahr 2014 mit einem Industrieumsatz von knapp 0,7 Milliarden Euro das umsatzstärkste Arzneimittel in Deutschland (IMS Health, 2015). Sandoz führt aktuell bereits Phase-III-Studien mit einem biosimilaren Antikörper durch. Darüber hinaus befinden sich Biosimilars von Etanercept und Rituximab in den Studienphasen III und II (Sandoz, 2015).

Tabelle 24: Wirkstoffe in der Entwicklung im Hinblick auf die Erreichung eines „Biosimilar-Status“ bezogen auf die Indikation Rheumatoide Arthritis und EMA- bzw. FDA-regulierte Märkte (adaptiert nach Dörner et al., 2013 und aktualisiert: ClinicalTrials.gov, Stand März 2015)

| Referenz | Hersteller | Wirkstoff-Bezeichnung | Studienphase | Indikation |
|------------------------|------------------------------------|-----------------------|---|------------|
| Rituximab
Rituximab | Pfizer
Teva | PF-05280586
TL011 | Phase II abgeschlossen (USA, September 2014)
Phase II abgeschlossen (EU, Mai 2012),
Phase III unterbrochen (Oktober 2012) | RA
RA |
| Rituximab
Rituximab | Samsung
Sandoz Pharmaceuticals* | SAIT 101
GP2013 | Studien im Oktober 2012 unterbrochen
Phase II, laufende Rekrutierung | RA
RA |
| Rituximab | Celltrion | CT-P10 | Phase III, laufende Rekrutierung | RA |
| Rituximab | Boehringer Ingelheim | BI 695500 | Phase III (u.a. USA, EU, Norwegen, Ukraine, Argentinien, Neuseeland, Russland), laufende Rekrutierung | RA |
| Rituximab | Merck | MK8808 | Phase I abgeschlossen (EU, Mai 2014) | RA |
| Infliximab | Celltrion | CT-P13 | Phase III abgeschlossen (PLANETRA-Studie),
Zulassung von Remsima®/Inflectra® im September 2013 | RA; AS/RA |
| Etanercept | Hanwha Chemical | HD203 | Phase III abgeschlossen (Juli 2014) | RA |
| Etanercept | TSH Biopharm Corporation | TuNEX / ENIA11 | Phase III, laufende Rekrutierung | RA |
| Etanercept | LG Life Sciences | LBEC0101 | Phase III, laufende Rekrutierung | RA |
| Adalimumab | Boehringer Ingelheim | BI695501 | Phase III, laufende Rekrutierung | RA |

* Die laufenden Phase-III-Studien für Etanercept und Adalimumab beziehen sich auf die Indikation Psoriasis.

Wie groß die Einsparpotenziale infolge neuzugelassener Biosimilars sein könnten, wurde vom IGES-Institut anhand von Modellrechnungen ermittelt. Untersucht wurden dafür die Einsparpotenziale für die Wirkstoffgruppen Erythropoetin, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren und monoklonale Antikörper in acht europäischen Ländern: Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien (größte EU-Märkte), Schweden (größter skandinavischer Markt) sowie Polen und Rumänien (größte osteuropäische Märkte). Betrachtet wurde der Zeitraum 2007 bis 2020, die Einschätzung der potenziellen Einsparungen wurde unter Berücksichtigung länderspezifischer Gegebenheiten vorgenommen.

In der Gruppe der biosimilaren monoklonalen Antikörper betrachteten die Autoren neben den für die Indikation RA zugelassenen Wirkstoffen Abatacept, Adalimumab, Etanercept,

Infliximab und Rituximab auch Bevacizumab, Cetuximab, Natalizumab, Omalizumab, Palivizumab und Trastuzumab.

Die aus den zugrunde gelegten Modellrechnungen abgeleiteten Einsparungen schätzten die Autoren zwischen 11,8 Milliarden Euro und 33,4 Milliarden Euro ein, wobei den Untersuchungsergebnissen zufolge biosimilare monoklonale Antikörper die größten anzunehmenden Einsparungen bewirken könnten: In Abhängigkeit von der Marktpenetrationsrate, der Markteintrittsgeschwindigkeit nach Patentablauf des Originals sowie dem Preisniveau der Biosimilars nennen die Autoren Einsparungen zwischen 1,8 und 20,4 Milliarden Euro. Die größten anzunehmenden Einsparungen auf Länderebene sahen die Autoren für Frankreich, Deutschland und Großbritannien (Haustein et al., 2012).

Mit diesem Ausblick soll das Kapitel zur gesundheitsökonomischen Bedeutung biotechnologisch hergestellter Arzneimittel beschlossen werden.

Entscheidend ist, dass durch die Zulassung derartiger Wirkstoffe Therapien mit Biologika für den Einzelnen und das Gesundheitssystem finanzierbar bleiben können – ohne die Qualität der Versorgung von betroffenen Patienten zu beeinträchtigen.

Wie sich die Biosimilars zukünftig im Markt platzieren werden und ob bzw. inwiefern sich ein relevanter Wettbewerb um Marktanteile und Preise einstellt, wird sich zeigen.

9. Abschließende Diskussion und Fazit

„Rheumatoid arthritis: a medical emergency?“

Eingangs wurde diese Frage bereits gestellt.

Die vorausgehenden Ausführungen zugrunde legend, lässt sich nun Folgendes konstatieren: Auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Rheumatoide Arthritis in Anlehnung an die Definition von Theodore Pincus aus dem Jahr 1994 durchaus als „medical emergency“ bezeichnet werden.

Zum einen ist die Ätiologie der Erkrankung bis heute nicht eindeutig geklärt; dass komplexe genetische, immunologische und hormonelle Prozesse mit Umweltfaktoren zusammenwirken gilt als gesichert. Neuere Untersuchungen widmeten sich vornehmlich dem Einfluss der genetischen Komponente. Den Studienergebnissen zufolge könnten sich insbesondere Informationen aus der HLA-DR-B1-Typisierung für Diagnostik und Therapie von RA-Patienten zukünftig nutzen lassen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind derartige Erkenntnisse zunächst noch als Hypothesen generierend zu bezeichnen, sie sollten jedoch als „Wegweiser“ für weiterführende Forschung auf diesem Gebiet berücksichtigt werden.

Gleichzeitig war und ist die Untersuchung der pathophysiologischen immunologischen Prozesse mitentscheidend für das Verständnis der RA-Ätiologie sowie die Entwicklung neuer Therapiestrategien: Der Wirkmechanismus sämtlicher zum gegenwärtigen Zeitpunkt zugelassenen bDMARDs basiert auf diesen Erkenntnissen.

Des Weiteren stellt die Differenzialdiagnostik angesichts der zahlreichen Krankheitsbilder, welche im „Rheumatischen Formenkreis“ subsumiert werden eine - vergleichsweise - außergewöhnlich hohe Herausforderung dar. Dass damit einhergehende Unsicherheiten die Einleitung der initialen Basistherapie verzögern bzw. deren Auswahl erschweren können zeigen u.a. die Ergebnisse aus Untersuchungen zur Ermittlung von Akzeptanz und Umsetzung der T2T-Empfehlungen in der rheumatologischen Praxis.

Demgegenüber findet sich bezogen auf diesen Aspekt in den betrachteten Leitlinien wenig Konkretes; Verweise auf angrenzende Fachdisziplinen und / oder entsprechende Behandlungsleitlinien (v.a. Osteologie, Dermatologie und Gastroenterologie) könnten in diesem Kontext sinnvoll sein. Vor dem Hintergrund, dass der Erkrankung auch eine infektiöse Genese zugrunde liegen kann, sind die unter Federführung der Deutschen Gesell-

schaft für Kinder- und Jugendmedizin erstellten Leitlinien „Reaktive Arthritis“ und „Lyme-Arthritis“ zu erwähnen. Beide sind der Kategorie S1 zugeordnet.

Weiterhin begründet die hohe Rate der Komorbiditäten bei RA-Patienten die Einstufung der Erkrankung als medizinischen Notfall: Sie treten in Koinzidenz mit der Krankheit auf, können aber ebenso Manifestationen oder Konsequenzen der Erkrankung sowie Komplikationen der Therapie darstellen. Dieses bei der Wahl der Behandlung zu berücksichtigen und damit das Outcome maßgeblich zu beeinflussen, ist entscheidend für eine effektive und sichere Therapie. Letztere wiederum bildet die Grundlage dafür, dass die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen langfristig vermindert wird: Insbesondere bei länger dauernder Erkrankung können Schmerzen und Funktionseinschränkungen die Bewältigung von Alltagsaktivitäten außerordentlich beeinträchtigen.

Vor diesem Hintergrund erklärt sich auch die sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung. Bezogen auf die Teilhabe am Erwerbsleben von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen waren zwar bei Betrachtung des Zeitraums 1997 bis 2011 günstige Entwicklungen festzustellen – u.a. zurückzuführen auf die Fortschritte in der medikamentösen Behandlung. Dennoch verbleibt ein nicht zu vernachlässigender Anteil Patienten mit beruflichen Einschränkungen, welche weiterhin das frühzeitige Ausscheiden aus dem Erwerbsleben bedeuten können. Volkswirtschaftlich betrachtet resultieren daraus nach wie vor enorme Folgekosten

Hauptgrund für die auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt bestehenden Defizite beim Zugang zur spezialisierten Versorgung sind die langen Wartezeiten auf Termine bei den internistischen Rheumatologen. Obgleich sich in den letzten Jahren der Erreichungsgrad der Patienten durch Fachärzte bereits deutlich verbessert hat, führt dieser Tatbestand einer Unterversorgung für viele Betroffenen nach wie vor zu vermeidbaren und zum Teil irreversiblen körperlichen Einschränkungen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Leitlinienrecherche konnte gezeigt werden, dass die eingeschlossenen Leitlinien bestimmte für die Versorgung von RA-Patienten relevante Aspekte sehr detailliert abbilden, dies gilt insbesondere bezogen auf die medikamentösen Basis- und Eskalationsstrategien: Vorhandene medikamentöse Therapieoptionen (krankheitsmodifizierend, entzündungshemmend, immunsuppressiv) sowie Therapieanpassungs- und Eskalationsstrategien werden generell ausführlich dargestellt, in diesem Kontext finden sich zahlreiche konkret formulierte Empfehlungen. Diese sind zudem - auch bezogen auf deren Stärke sowie das zugrunde liegende Evidenzlevel – sehr einheitlich.

Kein bDMARD wird in den betrachteten Leitlinien als vorrangig einzusetzender Wirkstoff benannt; bei der Auswahl sind neben dem Zulassungsstatus insbesondere patientenindividuelle Faktoren wie Kontraindikationen und bestehende Begleiterkrankungen einzubeziehen. In diesem Zusammenhang sind auch die Erstellungszeitpunkte der Leitlinien sowie die Markteinführungen der für die RA-Therapie zugelassenen Biologika zu beachten. Die Untersuchung zur gegenwärtigen Evidenzlage der bDMARDs ergab, dass anhand der Studienergebnisse derzeit noch keine klare Aussage zur Überlegenheit eines Wirkstoffes möglich ist; diesbezüglich sind vor allem mehr Head-to-Head-Studien erforderlich, die einen direkten Vergleich zweier bDMARDs erlauben.

Vor kurzem wurde der erste monoklonale biosimilare Antikörper für die RA-Therapie in Deutschland zugelassen, infolge zahlreicher Patentabläufe in den nächsten Jahre werden weitere folgen. Sowohl aus medizinischer als auch aus wirtschaftlicher Sicht besteht die Notwendigkeit, diese Wirkstoffgruppe in zukünftigen Leitlinien zu berücksichtigen:

Unter der Voraussetzung, dass nach Markteintritt der Biosimilars faire Wettbewerbsbedingungen gewährleistet sind, werden insbesondere biosimilare monoklonale Antikörper eine bemerkenswerte Relevanz für die zukünftigen Arzneimittelausgaben haben. Schon infolge des Markteintritts der neu zugelassenen Arzneimittel mit dem ersten biosimilaren monoklonalen Antikörper Infliximab könnten sich bemerkenswerte Einsparpotenziale realisieren lassen. Diese wurden in Abschnitt 8.2.2 veranschaulicht; das IGES-Institut ermittelte unter Betrachtung des Zeitraumes 2007-2020 für verschiedene europäische Staaten das größte Einsparpotenzial für diese Substanzklasse.

Im Zuge zahlreicher Patentausläufe in den nächsten Jahren steht die Entwicklung biosimilarer Wirkstoffe gegenwärtig erst am Anfang, im Hinblick auf faire Wettbewerbsbedingungen sind bestehende Rabattverträge mit den jeweiligen Originalen, neue Ausschreibungsverfahren („OpenHouse“) und etwaige Biosimilar-Quoten zu diskutieren.

Entscheidend aus medizinischer und wirtschaftlicher Sicht ist, dass durch die Zulassung derartiger Wirkstoffe Therapien mit Biologika weiterhin finanzierbar bleiben können – ohne die Qualität der Versorgung von betroffenen Patienten zu beeinträchtigen.

Angesichts der zahlreichen am Markt befindlichen und gut wirksamen medikamentösen Therapieoptionen stellt sich die Frage nach der Relevanz neuer Wirkstoffe und deren Stellenwert im Spektrum der existierenden Behandlungsmöglichkeiten. In diesem Zusammenhang ist vor allem die Gruppe der Januskinase (JAK)-Inhibitoren (sog. „Small

Molecules“) zu nennen. Ein entscheidender Unterschied dieser Wirkstoffe im Vergleich zu den verfügbaren bDMARDs besteht in der Möglichkeit einer oralen Applikation. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist in der EU jedoch kein derartiger Arzneistoff zugelassen, ob die EMA die Ablehnung der Zulassung für Tofacitinib angesichts neuerer Studiendaten zurücknimmt, kann aktuell noch nicht beantwortet werden.

Im Gegensatz zu den medikamentösen Basis- und Eskalationsstrategien fehlen in den betrachteten Leitlinien konkret formulierte Empfehlungen für andere die Versorgungsqualität ebenfalls maßgeblich beeinflussenden Aspekte:

So finden sich kaum explizite Empfehlungen zur Therapie-Deeskalation.

Insbesondere vor folgendem Hintergrund ist dies bemerkenswert: Die hochwirksame Therapie mit Biologika birgt das Risiko schwerer Nebenwirkungen für das Immunsystem, so dass deren Anwendung nur so lange wie medizinisch notwendig erfolgen sollte. Eine optimale Therapigestaltung – die erfolgreiche Behandlung definiert als anhaltende Remission vorausgesetzt – müsste daher auch die Strategie der Deeskalation beinhalten. Dementsprechend ist nicht nur aus Wirtschaftlichkeitsaspekten, sondern insbesondere auch vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsspektrums und aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit bei anhaltender Remission eine Therapie-Deeskalation in Betracht zu ziehen. Nur in neuesten Leitlinien wird dieser Aspekt berücksichtigt.

Spätestens sobald weitere Ergebnisse aktueller Untersuchungen in diesem Kontext vorliegen (z.B. aus der DRESS- und der RETRO-Studie), sollten konkrete Empfehlungen in den Leitlinien Berücksichtigung finden, die selbstverständlich unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren zu bewerten sind.

Die Bedeutung von nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität und der Krankheitsbewältigung bei RA-Betroffenen ist nachgewiesen.

Zudem stehen valide und zugleich praktikable Messinstrumente zur Erfassung von patientenrelevanten Parametern (PROs) sowie vom individuellen Informationsbedarf der Patienten zur Verfügung.

Dennoch finden diese kaum oder gar keine explizite Erwähnung in den Leitlinien.

Gemeint sind in diesem Zusammenhang neben HAQ, FFbH oder VAS, welche vornehmlich auf die Parameter Schmerz und körperliche Funktion fokussieren, weitere Messinstrumente:

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der RA um eine systemische und nicht auf die Gelenke begrenzte Erkrankung handelt, sind Verweise z.B. auf die Kurzform der AIMS2-Skala (AIMS2-SF) sowie das ENA-Tool wünschenswert. Diese Instrumente ermöglichen eine umfassendere Abbildung von patientenrelevanten Parametern (AIMS2-SF berücksichtigt sowohl physische als auch emotionale und soziale Aspekte der Erkrankung) und können zu gezielteren und damit auch effektiveren Maßnahmen im Rahmen der Patientenschulung beitragen. Sowohl deren Validität als auch die Praxistauglichkeit wurden in zahlreichen Untersuchungen bestätigt. Der Verweis auf die Nutzung IT-gestützter Dokumentation (wie z.B. im Projekt „Versorgungslandschaft Rheuma“ vorgesehen) könnte deren Einsatz in der rheumatologischen Praxis darüber hinaus erleichtern.

Ogleich auf dem Gebiet der medikamentösen Behandlung in den letzten Jahren unbestritten erhebliche Fortschritte erzielt wurden, wird in wenigen Leitlinien konkret ausgeführt, wie der Zugang der betroffenen Patienten zur spezialisierten Versorgung - und damit zu den zahlreichen medikamentösen (und nicht-medikamentösen) Behandlungsoptionen - unter den gegebenen Rahmenbedingungen tatsächlich in der Praxis gelingen bzw. optimiert kann: Modelle wie die „Versorgungslandschaft Rheuma“ wurden bereits etabliert; eine zukünftige ASV Rheumatologie wäre auf die schweren Verlaufsformen der Erkrankung ausgerichtet, ein DMP könnte durch die Koordination sektorenübergreifender Behandlungsabläufe und Verbesserungen der medizinischen Versorgungsqualität eben diese schweren Verläufe verhindern.

Grundsätzlich ist als erster Schritt durch eine klare Definition der Überweiskriterien eine Verbesserung der Überweisungsqualität und Zusammenarbeit zwischen Primär- und Facharzt zu realisieren. In diesem Zusammenhang könnten auch die technischen Möglichkeiten wie z.B. die Übertragung von Befunden aus bildgebenden Verfahren über E-Health-basierte telemedizinische Austauschmöglichkeiten in zunehmendem Maße genutzt werden, um Wartezeiten oder Erreichbarkeitsprobleme von rheumatologisch tätigen Fachärzten zu verringern.

Dass die Einstufung der RA als „medical emergency“ weiterhin Gültigkeit hat, dürfte angesichts der vorausgehenden Ausführungen offensichtlich geworden sein.

Gleichzeitig stehen zur Erreichung des Ziels, die mittel- bis langfristig auftretenden Folgeerscheinungen der Erkrankung abzuwenden bzw. zumindest deren Ausprägung zu vermindern, gegenwärtig deutlich mehr (medikamentöse) Behandlungsoptionen zur Verfügung als im Erscheinungsjahr der Pincus-Untersuchung.

Gemäß neuesten Erkenntnissen bezogen auf die optimale Versorgung von RA-Patienten *können* diese zur Anwendung kommen – sofern den Patienten der Zugang zur spezialisierten Versorgung unter den gegebenen Rahmenbedingungen ermöglicht wird.

Diesbezüglich wurden sowohl etablierte sowie in Planung befindliche Modelle aufgezeigt, die den Erreichungsgrad der Patienten durch Fachärzte bereits deutlich erhöht haben.

Vor dem Hintergrund einer nach wie vor zu geringen Zahl internistischer Rheumatologen in der ambulanten Versorgung sind dennoch weitere Optimierungen notwendig, um die Versorgung von Rheumapatienten auf Bevölkerungsebene zu verbessern.

Anhang 1: Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: ACR-Klassifikationskriterien, Stand 1987 (modifiziert nach DGRh, 2011)..... | 21 |
| Tabelle 2: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien, Stand 2010 (modifiziert nach DGRh, 2011)..... | 22 |
| Tabelle 3: GEK und BARMER GEK - Zusammensetzung der Versichertenpopulation..... | 30 |
| Tabelle 4: Codierung rheumatischer Erkrankungen nach ICD10 (gemäß ICD-10-GM Version des Jahres 2015)..... | 51 |
| Tabelle 5: In Deutschland verfügbare bDMARDs im Überblick (Stand 05/2015) und ihre Zulassung im Rahmen der RA-Therapie laut Fachinformationen..... | 81 |
| Tabelle 6: Patienten-Rekrutierung RABBIT, eingeschlossene Patienten: 12.439 (DRFZ, Stand: 03. März 2014)..... | 100 |
| Tabelle 7: bDMARDs - Rote-Hand-Briefe..... | 102 |
| Tabelle 8: BfArM-Informationsbrief zum Wirkstoff Methotrexat..... | 104 |
| Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche im Kontext rheumatologische Versorgungsforschung..... | 114 |
| Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche zur aktuellen Evidenzlage biologischer DMARDs..... | 145 |
| Tabelle 11: Definition der Levels of evidence (LoE) nach SIGN-Kriterien..... | 163 |
| Tabelle 12: Definition der Grades of recommendations (GoR) nach SIGN-Kriterien..... | 163 |
| Tabelle 13: Empfehlungsgrade der NVL | 164 |
| Tabelle 14: Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien für die Leitlinienrecherche..... | 166 |
| Tabelle 15: Zusammenfassung der regulatorischen Anforderungen an ein Biosimilar (adaptiert nach Dörner et al., 2013)..... | 214 |
| Tabelle 16: Preisvergleich Remicade® und Infliximab-Biosimilars am Beispiel der Packungsgröße N2 (Lauer-Taxe, Stand 15.02.2015 bzw. 01.04.2015)..... | 217 |
| Tabelle 17: Vergleich der Jahrestherapiekosten: Remicade®-Original, günstigster Remicade®-Reimport sowie Inflectra® und Remsima® (Stand der jeweiligen Apotheken-Verkaufspreise: 01.04.2015)..... | 218 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 18: Darstellung der Infliximab-Verordnungen zwischen 2010 und 2014 bezogen auf das Original und Remicade®-Reimporte..... | 220 |
| Tabelle 19: Anteile der Original- und Reimport-Verordnungen im betrachteten Fünfjahreszeitraum..... | 221 |
| Tabelle 20: Ausgangspunkt für die Kostenmodellierung nach möglichem prozentualem Anteil abgegebener Biosimilar-Packungen bezogen auf die Verordnungsdaten des Originals sowie Remicade®-Reimporte im Jahr 2014..... | 222 |
| Tabelle 21: Kostenmodellierung für das Biosimilar Remsima® je nach möglichem prozentualem Anteil abgegebener Biosimilar-Packungen bezogen auf die Verordnungsdaten des Originals sowie Remicade®-Reimporte im Jahr 2014..... | 223 |
| Tabelle 22: Kostenmodellierung für das Biosimilar Inflectra® je nach möglichem prozentualem Anteil abgegebener Biosimilar-Packungen bezogen auf die Verordnungsdaten des Originals sowie Remicade®-Reimporte im Jahr 2014..... | 228 |
| Tabelle 23: Biopharmazeutika und ihre Patentlaufzeiten (nach BPI, 2014; Auswahl)..... | 228 |
| Tabelle 24: Wirkstoffe in der Entwicklung im Hinblick auf die Erreichung eines „Biosimilar-Status“ bezogen auf die Indikation RA und EMA- bzw. FDA-regulierte Märkte (Adaptiert nach Dörner et al., 2013 und aktualisiert: ClinicalTrials.gov, Stand März 2015)..... | 229 |

Anhang 2: Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Kranken- und Gesundheitsversorgung beschreiben, erklären, gestalten, begleiten und bewerten: Stationen der Versorgungsforschung (nach Pfaff, 2003)..... | 16 |
| Abbildung 2: Übersicht ausgewählter Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 (BVA, 2013)..... | 32 |
| Abbildung 3: Prävalenz der RA bei den in der BARMER-GEK versicherten Frauen in den Jahren 2006-2012 sortiert nach Altersgruppen [in %]..... | 33 |
| Abbildung 4: Prävalenz der RA bei den in der BARMER-GEK versicherten Männern in den Jahren 2006-2012 sortiert nach Altersgruppen [in %]..... | 33 |
| Abbildung 5: HLA-Allele auf dem menschlichen Chromosom 6 (Wikimedia Commons)..... | 35 |
| Abbildung 6: Die RA als systemische Erkrankung in der Proportionsstudie nach Vitruv (Wikimedia Commons, modifiziert)..... | 48 |
| Abbildung 7: Squeeze-Test am rechten Vorfuß (de Jong et al., 2012)..... | 55 |
| Abbildung 8: Aktualisierter Therapiealgorithmus (modifiziert nach DGRh, 2012)..... | 84 |
| Abbildung 9: Verordnete Tagesdosen (DDD in Tsd.) und Kosten je DDD von RA-Basistherapeutika in 2011..... | 90 |
| Abbildung 10: Arzneimittel-Therapiestufen bei BARMER GEK-Versicherten mit M05-oder M06-Diagnose bezogen auf das Jahr 2011..... | 91 |
| Abbildung 11: Verordnung von bDMARDs in den Jahren 2006-2012 für Patienten mit mindestens einer M05/M06-Diagnose bezogen auf das betrachtete Jahr nach zusammengefassten Facharztgruppen | 93 |
| Abbildung 12: Entwicklung der Patientenzahlen unter bDMARD-Therapie in den Jahren 2006 bis 2012 unter Differenzierung zwischen TNF- und Nicht-TNF-Blockern..... | 95 |
| Abbildung 13: Anteil der BARMER GEK Versicherten mit mindestens einer M05/M06-Diagnose und Biologika-Verordnungen bezogen auf das Jahr 2011, nach 2-stelliger PLZ..... | 96 |
| Abbildung 14: Screenshot des PubMed-Eintrags zum Mesh-Term "Health Services Research" | 117 |
| Abbildung 15: Dokumentationssystem „RheumaDok“ – Beispiele für Arztbögen..... | 137 |
| Abbildung 16: Dokumentationssystem „RheumaDok“ – Beispiele für Patientenbögen..... | 137 |
| Abbildung 17: ClinicalTrials.gov - Erstellung des Suchterms..... | 148 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 18: ClinicalTrials.gov – Suchresultat (am Beispiel des Wirkstoffes Abatacept)..... | 150 |
| Abbildung 19: Cochrane Central Register of Controlled Trials – Suchresultat
(am Beispiel des Wirkstoffes Abatacept)..... | 150 |
| Abbildung 20: Ablauf der Leitlinienrecherche..... | 168 |

Anhang 3: Literaturverzeichnis

- AbbVie (2013). Fachinformation Humira [online]. Stand 09/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)
- ACR - American College of Rheumatology (2008). American College of Rheumatology 2008: Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. Stand 06/2008
- AGENS & Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden – Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der DGSM, Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden DGEpi, GMDS, DGSM (2008). GPS – Gute Praxis Sekundärdatenanalyse: Revision nach grundlegender Überarbeitung. *Gesundheitswesen* 70(1):54-60
- AGREE Collaboration (2003). Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf health Care* 12(1):18-23
- Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J (1986). Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 13(5):899-902
- Aho K, Heliövaara M (2004). Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med* 36(4):242-51
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. URL: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf> (letzter Zugriff: 31.03.2015)
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J et al. (2010). Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9): 2569-2581
- Allebeck P, Ahlbom A, Ljungstrom K, Allander E (1984). Do oral contraceptives reduce the incidence of rheumatoid arthritis? A pilot study using the Stockholm County medical information system. *Scand J Rheumatol* 13(2): 140–6
- Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer (2004): Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Definition.pdf> (letzter Zugriff: 23.01.2015)
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ et al. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31(3): 315-324
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P,

Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328(7454):1490-7

Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, Furst DE; CORRONA Investigators (2011). High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70(5):785-91

AWMF – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (letzter Zugriff: 01.04.2015)

BÄK, KBV & AMWF - Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Methoden-Report, 4. Auflage. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports> (letzter Zugriff: 15.01.2015)

Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM et al. (2011). Early clinical response to treatment predicts 5-year outcome in RA-Patients: follow-up results from the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 70(6):1099-1103

Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW et al. (2012). Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis* 71(10): 1692-7

Bayer Vital GmbH (2013). Fachinformation Resochin [online]. Stand 11/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)

Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P; Yorkshire Early Arthritis Register Consortium (2008). Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59(10):1467-74

Benhamou M, Rincheval N, Roy C, Foltz V, Rozenberg S, Sibilia J, Schaeffer T, Bourgeois P, Ravaud P, Fautrel B (2009). The gap between practice and guidelines in the choice of first-line disease modifying antirheumatic drug in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol* 36(5):934-42

Bitzer EM, Grobe TG, Neusser S, Dörning H, Schwartz FW (2008): GEK-Report akut stationäre Versorgung 2008. Asgard-Verlag

BGH – Bundesgerichtshof (2012). Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften - „16. AMG-Novelle“. URL: http://www.bundesgerichtshof.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bibliothek/Gesetzesmaterien/17_wp/arzneimittelr2/rege.pdf;jsessionid=1F742976BCD04D25171F72E53D69C120.2_cid344?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 31.03.2015)

- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BA, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJ, van der Heijde DM, Boonen A, van der Linden S (1997). Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 350(9074): 309-18
- BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (2014). Patentausläufe umsatzstarker Biopharmazeutika in den USA und der EU im Zeitraum der Jahre von 2013 bis 2019. URL (über statista.com): <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/372113/umfrage/patentauslaeufe-umsatzstarker-biopharmazeutika-in-den-usa-und-der-eu/> (letzter Zugriff: 29.03.2015)
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, St Clair EW, Weisman M, Smolen J, Lipsky PE, Maini RN (2004). Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63(2):149-55
- Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, Euller-Ziegler L (2009). Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 76(4):350-5
- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 182(18): E839-42. URL: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf (letzter Zugriff: 01.02.2015)
- BSR - The British Society for Rheumatology (2006). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first two years). Stand 01/2006
- Burkhardt H, Möller B (2003). Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis. Die pathologische Basis. *Pharm Unserer Zeit* 32(5):368-374
- Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J et al. (2013). Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 72(2):204-10
- Bulthuis Y, Drossaers-Bakker KW, Taal E, Rasker J, Oostveen J, van't Pad BP et al. (2007). Arthritis patients show long-term benefits from 3 weeks intensive exercise training directly following hospital discharge. *Rheumatology (Oxford)* 46(11):1712-7
- Bundesgesetzblatt (2006). Vertragsarztrechtsänderungsgesetz (VÄndG). URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl106s3439.pdf (letzter Zugriff: 02.10.2015)
- BVA – Bundesversicherungsamt (2008). So funktioniert der neue Risikostrukturausgleich im Gesundheitsfonds. URL:

http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Wie_funktioniert_Morbi_RSA.pdf (letzter Zugriff: 01.02.2014)

BVA – Bundesversicherungsamt (2013). Krankheitsauswahl für das Ausgleichsjahr 2014 (Festlegung vom 01.03.2013). URL:
http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Krankheitsauswahl_2014.zip (letzter Zugriff: 01.02.2014)

BVA - Bundesversicherungsamt (2014). Rundschreiben zur Vereinbarung von Arzneimittelrabatten nach § 130a Abs.8 SGB V: Durchführung von sogenannten "Open-house"-Verfahren. URL:
http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Vergaberecht_Sonst_Ang_SV/20140917_Arzneimittelrabatte_130a_SGB_V.pdf (letzter Zugriff: 15.03.2015)

Choy EH, Panayi GS (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 344: 907–916

Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, Hanrahan PS, Kraishi MM, Patel A, Sun G, Bear MB; 990145 Study Group (2004). A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 63(9):1062-8

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group (2006). Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54(9):2793-806

CRA - Canadian Rheumatology Association (2011). Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (Part I). Stand 09/2011

CRA - Canadian Rheumatology Association (2012). Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs: Part II Safety. Stand 06/2012

Cunha-Miranda L, Costa L, Ribeiro JS (2010). NEAR Study: Needs and Expectations in Rheumatoid Arthritis – do we know our patients needs? *Acta Reumatol Port* 35(3): 314-23

Cutolo M, Meroni M (2013). Clinical utility of the oral JAK inhibitor tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res* 15(6): 129-137

- DAP – DeutschesApothekenPortal (2015). Rabattverträge zu Originalen. URL:
http://www.deutschesapothekenportal.de/apo_originale.html?status=1&id=89767
(letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Darlington LG, Stone TW (2001). Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr* 85(3): 251-69
- de Jong PH, Weel AE, de Man YA et al. (2012). Brief Report: to squeeze or not to squeeze, that is the question! Optimizing the disease activity score in 28 joints by adding the squeeze test of metatarsophalangeal joints in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 64(10): 3095-101
- Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F (2010). The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 12(5): 218
- Deutscher Bundestag: Drucksache 13/8434 vom 28.08.1997. URL:
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/13/084/1308434.asc> (letzter Zugriff: 29.01.2015)
- DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (1994). Memorandum über die Grundzüge einer wohnortnahen kontinuierlichen und kooperativen Versorgung von chronisch Rheumakranken in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Rheumatol* 53: 113-134
- DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2007a). Qualitätsmanual Kapitel 3. Diagnostische Kriterien. http://DGRh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Manual_QS_2007/kap3.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2012)
- DGRh - (2007b). Qualitätsmanual Kapitel 4. Wirksamkeitskriterien der Therapie bei rheumatischen Erkrankungen.
http://DGRh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Manual_QS_2007/kap4.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2013)
- DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2009). Was ist Rheuma? URL:
<http://dgrh.de/wasistrheuma.html> (letzter Zugriff: 15.03.2015)
- DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2010). Was ist eine Reaktive Arthritis bzw. ein Reiter-Syndrom? URL: <http://dgrh.de/reaktivearthritis.html> (letzter Zugriff: 04.11.2013)
- DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2011). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stand 08/2011
- DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2012): Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012 - Adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus der Qualität S1. Stand 07/2012

- DGRh – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2013). Vergabeordnung der Stiftung der DGRh für die Vergabe von Weiterbildungsstipendien an Ärzte in der Rheumatologischen Weiterbildung. URL: http://dgrh.de/fileadmin/media/AusOrtWeiterbildung/Weiterbildung/zumRheumatologen/vergabeordnung_21082013.pdf (letzter Zugriff: 20.02.2015)
- DGRh – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2014). JOINT - Weiterbildungsstipendien zum Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie. URL: <http://dgrh.de/weiterbildungsstipen.html> (letzter Zugriff: 01.03.2015)
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2013). ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm> (letzter Zugriff: 01.02.2015)
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2015). ICD-10-GM. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm> (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW (2012). Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 11(8):633-52
- Dinser R (2012). Kommentar: TNFa-Blocker und Infektionsrisiko. *Dtsch Med Wochenschr* 137(7): 304
- Dixon KE, Keefe FJ, Scipio CD, Perri LCM, Abernethy AP (2007). Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis. *Health Psych* 26: 241-250
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL et al. (2008). Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 148(2):124-34
- Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, Martin-Mola E, Mittendorf T, Smolen JS, Burmester GR (2013). The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 72(3):322-8
- Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR (2004). Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 16(3):246–253
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A et al. (2014). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 73(1):62-68
- Dragoi RG, Ndosu M, Sadlonova M, Hill J, Duer M, Graninger W, Smolen J, Stamm TA (2013). Patient education, disease activity and physical function: can we be more targeted? A cross sectional study among people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and hand osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 15(5):R156

- DRFZ – Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (2012). Kerndokumentation. URL: <http://dgrh.de/kerndokumentation.html> (letzter Zugriff 20.10.2014)
- DRFZ – Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (2014). RABBIT. Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. URL: www.biologika-register.de (letzter Zugriff 26.03.2014)
- Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS (1992). Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic and serologic study. *Arthritis Rheum* 35(7): 745-748
- Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D et al. (2002). Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 61(5):405-8
- DRV - Deutsche Rentenversicherung Bund (2006) Statistik der Deutschen Rentenversicherung. Rentenzugang 2005. Berlin
- EMA – European Medicines Agency (2005). CHMP 437/04: Guideline on similar biological medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003517 (letzter Zugriff: 15.03.2015)
- EMA – European Medicines Agency (2006-2015). Product-specific biosimilar guidelines. URL [Übersicht sämtlicher Richtlinien]: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Productspecificbiosimilarguidelines (letzter Zugriff 15.03.2015)
- EMA - European Medicines Agency (2013). Refusal of the marketing authorisation for Xeljanz (tofacitinib). URL: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500146629 (letzter Zugriff: 27.04.2015)
- EMA – European Medicines Agency (2013). Remsima: EPAR – summary for the public [online]. Stand 01/2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf (letzter Zugriff: 27.02.2015)
- EMA – European Medicines Agency (2014). EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. URL: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500180219 (letzter Zugriff: 15.03.2015)
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. (2008). Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active,

early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 372(9636):375-82

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J (2008). IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67(11):1516-23

EU – European Union (2001). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:EN:HTML> (letzter Zugriff: 15.03.2015)

eumusc.net – Driving musculoskeletal Health for Europe (2010). Standards of Care for RA (Professionals version). URL: http://www.eumusc.net/myUploadData/files/RA_Full_draft_FINAL_V2%5B1%5D.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)

Eversden L, Maggs F, Nightingale P, Jobanputra P (2007). A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall well being and quality of life in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 8:23

Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G (2008). Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *Faseb J* 22(2): 338-342

Fautrel B, Benhamou M, Foltz V, Rincheval N, Rat AC, Combe B, Berenbaum F, Bourgeois P, Guillemin F (2010). Early referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care. Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)* 49(1):147-55

F.A.Z. – Frankfurter Allgemeine Zeitung (2008). Krankenkassen: Rabattverträge für Arzneimittel müssen das Vergaberecht beachten. *F.A.Z.*, 02.01.2008, Nr.1 / Seite 21

FDA - Food and Drug Administration (2009). Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf> (letzter Zugriff: 15.01.2015)

Feist E, Egerer K, Burmester GR. (2007). Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 66(3): 212-218

Feldmann C (2012). Referat Autoimmunerkrankungen: Sind TNFa-Antagonisten sicher? *Dtsch Med Wochenschr* 137(7): 304

Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P et al. (2002). Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy

(methotrexate, cyclosporine A, sulphasalazine) or monotherapy for three years.
Rheumatology 41(8):892-898

- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980). Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 23(2):137-45
- Furst DE (1994). Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum 37(1):1-9
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK (2003). Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 30(12):2563-71
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators (2013). Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 381(9877):1441-50
- Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS (2010). Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. Arthritis Rheum 62(1):33-43
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, Gossec L (2014). Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 73(3): 510-5
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013). Richtlinie über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V (ASV-RL). URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/80/> (letzter Zugriff: 02.03.2015)
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Pressemitteilung DMP: G-BA nimmt Beratungen zu vier weiteren Erkrankungen auf. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/34-215-551/36-2014-08-21-Beratung-neue-DMP.pdf>
- G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand 19.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf (letzter Zugriff: 03.12.2014)

- GBE – Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2014). An der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte mit Berechtigung zum Führen einer Schwerpunktbezeichnung (Anzahl). www.gbe-bund.de
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 58(10):2968-2988
- Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler T (Hrsg.) (2007). Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt. 11. völlig neu bearb. u. erw. Auflage, ISBN 3-794-52222-2. Schattauer
- Gerste B, Gutschmidt S (2006). Datenqualität von Diagnosen aus dem ambulanten Bereich. *Gesundheits- und Sozialpolitik* (3-4):29-43
- Giersiepen K, Pohlabein H, Egidi G, Pigeot I (2007). Die ICD-Kodierqualität für Diagnosen in der ambulanten Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung u. Gesundheitsschutz*. 50(8):1028-38)
- GKV-Spitzenverband (2012). Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 15. Juni 2012 URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20120615_S_RVtg_129_Abs2.pdf (letzter Zugriff: 20.02.2015)
- Glaeske (fachl. Leitung) et al. (2010). Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_allgemein/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggjenjürgen B, Hasford J, Hoffmann W, Kruse J, Lange S, Schäfer T, Schubert I, Trampisch H, Windeler J (2009). Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 71(10):685-93
- Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK Arzneimittelreporte der Jahre 2006-2012: Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2006 bis 2012. Asgard-Verlag
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Mallée C, de Beus WM, de Sonnaville PB, Ewals JA, Breedveld FC, Dijkmans BA (2007). Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146(6):406-15
- Gorman JD (2006). Smoking and Rheumatoid Arthritis: Another reason to just say no. *Arthritis Rheum* 54(1):10-13

- Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (2011). Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/International/IOM_CPG_lang_2011.pdf (letzter Zugriff: 01.02.2015)
- Gromnica-Ihle E (2014). Interview „Bei der Einführung von Biosimilars muss die Patientensicherheit an erster Stelle stehen“ URL: http://www.patientenpolitik.de/content/archiv/2014/september/biosimilars_generika_der_biologicals/interview_mit_prof_dr_erika_gromnica_ihle/index_ger.html (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Gromnica-Ihle E, Rink M (2011). Treat to target from the patient perspective. *Z Rheumatol* 70(8):678-84
- Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Ghezail M, Bregeon C, Sany J and the French Quality of Life in Rheumatology Group (1997). The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. *Arthritis Rheum* 40:1267-74
- Gutiérrez MA, Molina JF, Jara LJ et al. (1996). Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 109(3):229-35
- GWQ – Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (2015). URL der Pressemitteilung: http://www.gwq-serviceplus.de/pdfs/pm_infliximab-biosimilar_17_03_2015.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- György B, Tóth E, Tracsá E, Falus A, Buzás EI (2006). Citrullination: a posttranslational modification in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 38(10): 1662-77
- Häussler B, Bentz J, Nolting HD (1998). Arzneimittelverbrauch und Morbiditätsunterschiede (Teil I). In: Laukant A (Hrsg.) *Arzneimittelverbrauch in Ost- und Westdeutschland*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag
- Häussler B, Hampel E, Albrecht M, Klein S (2007). Regionale Unterschiede in Arzneimittelverbrauch und –kosten. In: *Gesundheits- und Sozialpolitik*, 61. Jahrgang, Heft 3/4, S. 12-17
- Haraoui B, Bensen W, Bessette L, Le Clercq S, Thorne C, Wade J (2012). Treating rheumatoid arthritis to target: a Canadian physician survey. *J Rheumatol* 39(5):949-53
- Hardware B, Lacey E, Shewan J (2004). Towards the development of a tool to assess educational needs in patients with arthritis. *Clin Eff Nurs* 8:111–117
- HAS - Haute Autorité de Santé (2007). Clinical practice guideline Rheumatoid arthritis: Medical, social and organisational aspects of treatment (excluding surgery and drugs). Stand 03/2007

- Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ et al. (2015). Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* (online first: 6 February 2015)
- Hasford J, Schubert I, Garbe E, Dietlein G, Glaeske G (2004). Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit Pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland. GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 33. Asgard-Verlag, St. Augustin
- Haustein R, de Millas C, Höer A, Häussler B (2012). Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilar Journal* 1(3-4): 120-126
- Hekmat K, Jacobsson LT, Nilsson JA, Lindroth Y, Turesson c (2014). Changes and sex differences in patient reported outcomes in rheumatoid positive RA-results from a community based study. *BMC Musculoskelet Disord* 15:44
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 58(1):15–25
- Hinrichs A, Windt R (2013). Therapie der Rheumatoiden Arthritis, in: Glaeske G, Schick Tanz C (Hrsg.), BARMER GEK Arzneimittel-Report 2013. Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2011 bis 2012, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse/20, Siegburg: Asgard, S.142-156
- Hinrichs A (2014). Arzneimittelinformation – Rheuma, Ausgabe 1: „Aktuelle Studienlage zu Biologika und Therapieempfehlungen der S1-Leitlinie der DGRh aus dem Jahr 2012“. Erstellt im Rahmen des Vertrages Pharmazeutische Arztberatung im Auftrag der Techniker Krankenkasse
- Hoffmann F (2008). (Arzneimittel)Routinedaten als Datenbasis für die Versorgungsforschung und Pharmakoepidemiologie. Universität Bremen, Dissertation
- Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, Klareskog L et al. (2010). Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med* 268: 578-585
- Hospira (2015). Fachinformation Inflectra [online]. Stand 03/2015. www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 15.05.2015)
- Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H (2011). Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> (letzter Zugriff: 15.01.2015)

- Hutchinson D, Shepstone L, Moots R et al. (2001). Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 60(3): 223-7
- ICH – International Conference on Harmonisation (1999). Specifications: Test procedures and acceptable criteria for biotechnological/biological products Q6B. Current Step 4 version. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf (letzter Zugriff: 23.03.2015)
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013). Abschlussbericht Auftrag A10-01: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Version 1.0, Stand 28.06.2013
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). Vorläufiger Berichtsplan zum DMP Rheumatoide Arthritis. URL: https://www.iqwig.de/download/V14-02_vorlaeufiger-Berichtsplan_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Rheumatoide-Arthritis.pdf (letzter Zugriff: 01.03.2015)
- Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A et al. (2012). Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatol Clin* 8(5): 243-249
- Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C et al. (2009). Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis* 68(2): 222-7
- Kalden JR, Müller-Ladner U, Schmidt RE (2011). University contribution oft he treat-to-target concept in rheumatology. *Z Rheumatol* 70(8):651-5
- Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F (2004). Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 50(11): 3458–67
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014). Rahmenvorgaben Arzneimittel für das Jahr 2015. URL: www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014). Beschluss des ergänzten erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 5a SGB V zur Vergütung der Leistungen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gemäß § 116b Abs. 6 Satz 8 SGB V in seiner 1. Sitzung am 20. Juni 2014 mit Wirkung zum 1. Juli 2014. URL: http://www.kbv.de/media/sp/2014_06_20_1_Si_Erg_erweiterter_BA_Vorratsbeschluss_ASV_Verg_tung.pdf (letzter Zugriff: 01.03.2015)

- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015). Verordnungssteuerung – Rabatte und Rabattverträge. URL: <http://www.kbv.de/html/2948.php> (letzter Zugriff: 31.03.2015)
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK (2004). Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 50(5):1400-1411
- Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K (2008). Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 58(11):3319-3329
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU; GO-FORWARD Study (2009). Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 68(6):789-796
- Kirwan JR, Reeback JS (1986). Stanford Health Assessment Questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 25(2):206-9
- Klarenbeek NB Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Runday HK, Kerstens PJ, Seys PE, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF (2011). The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70(6):1039-46
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Rönnelid J, Harris HE, Ulfgren AK, Rantapää-Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L (2006). A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 54(1):38-46
- Knittle K, Maes S, de Gucht V (2010). Psychological interventions for rheumatoid arthritis: examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res* 62(10): 1460-1472
- Koerber N (©2003-2013). RheumaDok –Computer-gestützte Dokumentation in der Rheumatologischen Praxis. Auftraggeber: Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V., fachliche Aufgabenstellung: Dr.med. Rüdiger de la Camp. Erlangen. www.koerber-home.de
- Kopp IB (2011). Von Leitlinien zur Qualitätssicherung. *Bundesgesundheitsblatt* 54:160-165
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R (2006). Effects of abatacept in patients with methotrex-

ate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144(12):865-876

Kremer J, Li ZG, Hall S et al. (2011). Tofacitinib (cp-690,550), an oral JAK inhibitor, in combination with traditional DMARDs: phase 3 study in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs. *Ann Rheum Dis* 70(3):170

Krüger K, Karberg K (2011). Treat-to-target from the perspective of office-based rheumatology. *Z Rheumatol* 70(8):664-9

KVB – Kassenärztliche Vereinigung Bayern (2014). Arzneimittelvereinbarung 2014. URL: www.kvb.de/fileadmin/.../KVB-RQ-Arzneimittelvereinbarung-2014.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)

KVHB – Kassenärztliche Vereinigung Bremen (2013). Arzneimittelvereinbarung 2013. URL: www.kvhb.de/sites/default/files/AMVereinbarung2013.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)

KVS – Kassenärztliche Vereinigung Sachsen (2014). Arzneimittelvereinbarung 2014. URL: www.kvs-sachsen.de/fileadmin/.../AMV_2014_Endf_U-Verfahren.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015)

KVWL – Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2015). Arzneimittelvereinbarung 2015 einschließlich Anlagen. URL: http://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/amv_hmv/amv_wl_2015.pdf (letzter Zugriff: 20.03.2015)

Laan RF, Jansen TL, van Riel PL (1999). Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38(1):6-12

Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN (2012). Modifiable risk factors for RA: prevention better than cure? *Rheumatology (Oxford)* 51(3): 499-512

Langer HE (2012). Definition Disease Activity Score. URL: www.rheuma-online.de/a-z/d/das.html (letzter Zugriff: 02.04.2013)

Lindhardsen J, Ahlerhoff O, Gislason GH et al. (2012). Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ* 344:e1257

Lincoff A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT (1980). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: A Study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol* 111(1):87-98

Lincoff A, Kaklamani VG, Kaklamani E et al. (1999). Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis. A role for olive oil and cooked vegetables? *Ann J Clin Nutr* 70(6):1077-1082

- Liptay S, Bachem M, Häcker G, Adler G, Debatin KM, Schmid RM (1999). Inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis in T-lymphocytes by sulfasalazine. *Br J Pharmacol* 128(7):1361-9
- Listing J, Gerhold K, Zink A (2013). The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 52(1):53-61
- Luban S, Li ZG (2010). Citrullinated peptide and its relevance to rheumatoid arthritis: an update. *Int J Rheum Dis.* 13(4):284-7
- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M (2002). Very recent onset arthritis - clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 29(11):2278-87
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS et al. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 43(1):30–37
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballmann KV, Gabriel SE (2005). Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 52(3):722–732
- Masdottir B, Jónsson T, Manfredsdottir V et al. (2000). Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 39(11):1202-5
- Mau W, Bornmann M, Weber H (1997). Arbeitsunfähigkeit im ersten Jahr der chronischen Polyarthritis. Ein Vergleich mit Pflichtmitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung. *Z Rheumatol* 56: 1–7
- Mau W, Beyer W, Ehlebracht-König I, Engel M, Genth E, Greitmann B, Jäckel WH, Zink A (2008). Krankheitslast. Erste Routineberichterstattung zu sozial-medizinischen Folgen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. *Z Rheumatol* 67: 157-164
- Mau W, Thiele K, Lamprecht J (2014). Trend der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken. Ergebnisse aus Sozialversicherungsdaten und Kerndokumentation der Rheumazentren in Deutschland. *Z Rheumatol* 73: 11-19
- Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG (2010). Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 49(11):2140-6
- Mayoux Benhamou MA (2007). Reconditioning in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Readapt Med Phys* 50(6):382-81
- Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, Agarwal S, Yin M, Kelman A (2010). Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 37(5):917-927

- Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, Guccione AA, Kazis LE (1992). The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS2) health status questionnaire. *Arthritis Rheum* 35(1):1–10
- Meesters JJ, de Boer IG, van den Berg MH, Fiocco M, Vliet Vlieland TP (2011). Evaluation of a website providing information on regional health care services for patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rheumatol* 31(4):637-45
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study (2004). Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 50(1): 72-7
- Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KM, Koutedakis Y, Kitis GD (2008). Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 47(3):239-48
- Moe RH, Petersson IF, Carmona L, Greiff R, Guillemin F, Udrea G, Loza E, Stoffer MA, de Wit M, Wiek D, Vliet Vlieland T, Woolf AD, Uhlig T; EUMUSC.NET working group (2014). Facilitators to implement standards of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: the EUMUSC.NET project. *Ann Rheum Dis* 73(8):1545-8
- MSD (2013). Fachinformation Remicade 100 mg [online]. Stand 06/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 04.03.2014)
- MSD (2013). Fachinformation Simponi 50 / 100 mg [online]. Stand 10/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 04.03.2014)
- Mukamal KJ, Jensen MK, Gronbaek M et al. (2005). Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 112(10):1406-13
- Mundipharma (2011). Fachinformation Lodotra 1/2/5 mg Tabletten [online]. Stand 05/2011. www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 24.01.2012)
- Mundipharma (2014). Fachinformation Remsima 100 mg Infusionslösung [online]. Stand 12/2014. www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 27.02.2015)
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. (2010). Is the incidence of Rheumatoid Arthritis Rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 62(6):1576-1582
- Nagy G, Clark JM, Buzas E et al. (2008). Nitric oxide production of T lymphocytes is increased in rheumatoid arthritis. *Immunol Lett* 118(1):55-58
- Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewé R, Smolen JS, Emery P, Buch MH (2010). Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 69(6): 976-86

- Nash P, Nicholls D (2013). Perceptions of methotrexate use in rheumatoid arthritis by rheumatologists and their patients: an Australian survey study. *Int J Rheum Dis* 16(6):652-61
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA et al. (2004). Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 43(7): 906-914
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2009). Rheumatoid arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults. Stand 02/2009
- Ndosi M, Tennant A, Bergsten U, Kukkurainen ML et al. (2011). Cross-cultural validation of the Educational Needs Assessment Tool in RA in 7 European countries. *BMC Musculoskel-et Disord* 12:110
- Ndosi M, Bremander A, Hamnes B, Horton M et al. (2014). Validation of the educational needs assessment tool as a generic instrument for rheumatic diseases in seven European countries. *Ann Rheum Dis* 73(12):2122-9
- Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A (2013). A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extraarticular manifestations in RA and their impact on outcome. In: *Rheumatology (Oxford)* 52(1):99-110
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G et al. (2002). Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46(5):1164-1170
- OLG Düsseldorf - Beschluss vom 13. August 2014 Az. VII-Verg 13/14. URL: <http://openjur.de/u/721325.tex2pdf> (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Ostensen M, Aune B, Husby G (1983). Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 12(2): 69-72
- Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. (2013). A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 72(10): 1605-12
- Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP (2004). The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 31(7): 1310–1319
- Pfaff H (2003). Versorgungsforschung - Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In H. Pfaff, M. Schrappe, K. W. Lauterbach, U. Engelmann & M. Halber (Eds.), *Gesundheitsversorgung und Disease Management. Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung* (pp. 13-23). Bern: Verlag Hans Huber
- Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr. et al. (1983). Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 26(11):1346-53

- Pincus T (1994). Rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Scand J Rheumatol Suppl* 100:21-30
- Pfizer Pharma (2013). Fachinformation Azulfidine RA [online]. Stand 08/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)
- Pfizer Pharma (2013). Fachinformation Enbrel 25 / 50 mg [online]. Stand 10/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 04.03.2014)
- Pfizer Pharma (2011). Fachinformation Lantarel FS [online]. Stand 06/2011. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 12.02.2014)
- Pölluste K, Kallikorm R, Meiesaar K, Lember M (2012). Use of general practice and rheumatology outpatient services in rheumatoid arthritis. *Fam Pract* 29(4):433-40
- Pro Generika e.V. (2014). Zahl des Monats Juni 2014. URL: <http://www.progenerika.de/wp-content/uploads/2014/06/ProGen-ZdM-2014-Juni.pdf> (letzter Zugriff: 20.03.2015)
- Pro Generika e.V. (2015). Pressemitteilung 02/2015: „Erstes ‚Biosimilar 2.0‘ in Deutschland eingeführt – jetzt faire Spielregeln für Wettbewerb schaffen“. URL: <http://www.progenerika.de/wp-content/uploads/2015/02/PM-vom-16.02.20151.pdf> (letzter Zugriff: 02.04.2015)
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. (2003). Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48(10): 2741-9
- Rautenstrauch J, Generalsekretärin Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie [persönliche Auskunft per E-Mail vom 31.03.2015]
- Roche Pharma (2013). Fachinformation MabThera [online]. Stand 11/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 04.03.2014)
- Roche Pharma (2013). Fachinformation RoActemra [online]. Stand 09/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 04.03.2014)
- Rothschild BM (2001). Rheumatoid arthritis at a time of passage. *J Rheumatol* 28(2):245-250
- Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S (2010). What outcomes from pharmacologic treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. *Arthritis Care Res* 62(5): 640-646
- Sandoz Biopharmaceuticals (2015). Unrivalled Biosimilars Pipeline. URL: http://www.sandoz-biosimilars.com/aboutus/biosimilars_pipeline.shtml (letzter Zugriff: 20.02.2015)
- Sanofi-Aventis (2013). Fachinformation Arava [online]. Stand 10/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)
- Sanofi-Aventis (2013). Fachinformation Quensyl [online]. Stand 12/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)

- Saraux A, Guedes C, Allain J et al. (1999). Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *J Rheumatol* 26(12): 2622-2627
- Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado M, Fleischmann R (2014). Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 73(1):86-94
- Schubert I, Koster I, Küpper-Nybelen J, Ihle P (2008). Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten. Nutzungsmöglichkeiten versichertenbezogener Krankenkassendaten für Fragestellungen der Versorgungsforschung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung u. Gesundheitsschutz*. 51(10):1095-1105
- Sen D, Ranganathan P (2012). Vitamin D in rheumatoid arthritis: panacea or placebo? *Discov Med* 12(78): 311-9
- Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P (2013). Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 5:CD000951
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2011). Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. Stand 02/2011
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2014). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 50) [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W et al. (1993). Twin concordance rates for RA: results from a nationwide study. *Br J Rheumatology* 32(10): 903-907
- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ (1996). Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum*. 38(5): 732-5
- Silman AJ (2001). Rheumatoid arthritis. In: Silman AJ, Hochberg M, s. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2nd Ed. ed. Oxford University Press, Oxford, S 31–71
- Silman AJ, Hochberg MC (2009). Descriptive epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. (Hrsg) *Rheumatoid Arthritis*. Mosby Elsevier, Philadelphia, S 15–22
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. (2009). Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (4)(4):CD007848
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU; GO-AFTER study investigators (2009).

Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 374(9685):210-221

Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D (2009). Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 68(6):797-804

Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D; T2T Expert Committee (2010). Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69(4): 631-637

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69(6):964-75

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D (2014). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73(3):492-509

Song YW, Kang EG (2010). Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anti-citrullinated protein antibodies. *QJM* 103(3):139-46

Soosova MS, Macejova Z (2013). Is the Arthritis Impact Measurement Scales 2 a good tool to assess quality of life in Slovak patients with rheumatoid arthritis? *Bratis Lek Listy* 114(9):534-9

Soubrier M, Lukas C, Sibilia J et al. (2011). Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 70(4):611-615

Spector TD, Roman E, Silman AJ (1990). The pill, parity, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33(6): 782-9

Stastny P (1978). Association of the B-cell Alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 298: 869

- Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2013). Ergebnisse der Volkszählung 2011. URL: www.zensus2011.de (letzter Zugriff: 23.09.2014)
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D (2004). Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50(11):3432-43
- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group (2003). Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 62(9): 835-41
- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, Listing J (2011). Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 70(11):1914-20
- SVR – Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2001). Gutachten 2000/2001: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III – Über-, Unter- und Fehlversorgung. URL: http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2000-2001/Kurz-f-de-01.pdf (letzter Zugriff: 15.03.2015)
- SVR - Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014). Gutachten 2014: Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. URL: http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2014/SVR-Gutachten_2014_Kurzfassung_01.pdf (letzter Zugriff: 15.05.2015)
- Swedish Orphan Biovitrum (2013). Fachinformation Kineret [online]. Stand 11/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)
- Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ et al. (1997). Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 40(11): 1955-61
- Symmons DP (2002a). Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16(5): 707-722.
- Symmons DP, Turner G, Webb R et al. (2002b). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 41: 793-800

- Szodoray P, Nakken B, Gaal J et al. (2008). The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 68(3): 261-9
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T; RRR study investigators (2010). Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 69(7):1286-91
- TK – Techniker Krankenkasse (2015). Pressemitteilung. URL: <http://www.tk.de/tk/pressemitteilungen/politik/701724> (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. (2009). Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 301(8): 831-841
- Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, Aho K (1990). Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 49(10): 753-6
- Tureson C, Jacobsson LT, Sturfelt G et al. (2007). Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66(1):59-64
- UCB Pharma (2013). Fachinformation Cimzia [online]. Stand 11/2013. www.fachinfo.de (letzter Zugriff 25.02.2014)
- van den Berg MH, Roday HK, Peeters AJ, le CS, van der Giesen FJ, Breedveld FC et al. (2006). Using internet technology to deliver a home-based physical activity intervention for patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 55(6):935-45
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S; TEMPO Study Investigators (2006). Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 54(4):1063-1074
- van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, Kerstens PJ, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF (2009). Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 61(1):4-12
- van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. (2001). Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 44(7): 1515-1524
- van Hulst LT, Kievit W, van Bommel R, van Piel PL, Fraenkel L (2011). Rheumatoid arthritis patients and rheumatologists approach the decision to escalate care differently: results of a maximum difference scaling experiment. *Arthritis Care Res* 63(10): 1407-14

- van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E et al. (2009). Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 374(9688):459-466
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. (2012). Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 367(6):508–19
- van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K (2012). Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 379: 1712-1720
- Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yetaes D (1987). Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 35(5): 457-64
- VFA – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (2015). URL: <http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/biosimilars-ja-bitte-quoten-nein-danke.html> (letzter Zugriff: 01.04.2015)
- Vfa bio & Boston Consulting Group (2014). Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2014 - Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen für Patienten mit seltenen Erkrankungen. URL: www.vfa.de/download/bcg2014.pdf (letzter Zugriff: 25.02.2015)
- Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, Symmons DP, Worthington J, Young A, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD, Raychaudhuri S, Barton A (2015). Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA* 313(16):1645-56
- Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH et al. (1996). Diagnostic and prognostic characteristics of enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 55(3): 157-61
- VRA – Verband Rheumatologischer Akutkliniken (2013). Nachrichten 03/2013. „Erster großer Schritt“ URL: http://www.vraev.de/wp-content/uploads/2013/10/ar_03_13_vra.pdf (letzter Zugriff: 01.03.2015)
- Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, Howard BV; Women’s Health Initiative Investigators (2008). Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women’s health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 59(3): 302-10
- Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH (1989). Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl.* 79:33-44
- Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H (2005). Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum* 52(11): 3371-3380

- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ (1999). A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340(4):253-9
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK (2003). Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48(1):35-45
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E (2006). Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 54(9):2807-2816
- Welsh P, Peters MJ, Sattar N (2011). Is vitamin D in rheumatoid arthritis a magic bullet or a mirage? The need to improve the evidence base prior to calls for supplementation. *Arthritis Rheum* 63(7):1763-9
- Westhoff G, Weber C, Zink A (2006). Komorbidität bei früher rheumatoider Arthritis – besonders betroffene Outcomeparameter. *Z Rheumatol* 65(6):487-496
- Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, Zink A (2009). Advance and unmet need of healthcare for patients with rheumatoid arthritis in the German population: results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 48(6): 659-7
- Westhoff G, Edelmann E, Kekow J, Zink A (2010). Diagnosespektrum, Behandlungsindikation und Symptombdauer von Erstzuweisungen zum Rheumatologen. *Z Rheumatol* 69: 910-918
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. (2009). Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 68(12):1870-7
- Weyand CM (2000). New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 39(1):3-8
- WHO – World Health Organization (2003). The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2012)
- Wikimedia Commons, the free media repository. Humanes Leukozyten Antigen (HLA). URL: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HLA.jpg> (letzter Zugriff: 04.11.2013)
- Willers J, Mang B, Bach G, Hahn A (2012). Rheuma und Ernährung – Ernährungstherapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, Teil 1: Hintergründe und Prinzipien. *Deutsche Apotheker Zeitung* 152(18): 76-82

- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. (2013). A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 72(10):1613-20
- Zink A, Huscher D, Schneider M (2010a). Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit. *Z Rheumatol* 69(4): 318-326
- Zink A, Minden K, List SM (2010b). Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert-Koch-Institut
- Zwikker H, van den Bemt B, van den Ende C, van Lankveld W, den Broeder A, van den Hoogen F, van de Mosselaar B, van Dulmen S. Development and content of a group-based intervention to improve medication adherence in non-adherent patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 89(1):143-51
- [No authors listed] (1998). Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* 19(1): 61-109

Abstract

„Rheumatoid arthritis: a medical emergency?“

The title of Theodore Pincus' analysis, published 1994 in the supplement of the Scandinavian Journal of Rheumatology, forms the starting point for this dissertation.

Rheumatoid arthritis was previously considered to be a benign controllable disease with a good prognosis in the majority of patients. Now it is known to be a severe, progressive disease - especially in terms of radiographic damage, severe functional deterioration, progressive work disability and premature mortality. Consequently, the rheumatoid arthritis can be thoroughly called as “a medical emergency”.

There is no denying that this classification is still valid. At the same time, more treatment approaches in order to control the long-term consequences of the disease process are available today. In relation to medical care, these treatment approaches *could* be applied – providing that affected patients have access to specialised health care under present conditions.

The aim of this dissertation is to demonstrate the further developments in the provision of rheumatological health care with particular focus on evidence-based guideline recommendations. One of the issues to be examined is to identify “gaps”, defined as conditions of insufficient medical care, between practical daily care and (theoretical) guideline recommendations differentiating between various aspects of care.

Are there still references about a lack of provision of medical care or is it possible to reveal further developments that can be assessed as positive respectively?

Avenues for future action are to be pointed out against the background of these findings – with regard to measures which have already been established and aspired solutions in order to optimise the provision of rheumatological health care.

A further glimpse of the future is disclosed by taking up the biosimilar-issue: As many biopharmaceuticals lose patent protection in coming years, biosimilar products are expected to play a key role in controlling pharmaceutical expenditure – while maintaining consistent quality of medical care. Assessing opportunities and challenges of these new medical products will round off this dissertation.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich

1. diese Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe,
2. keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe und
3. die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift