



# Medikamentöse Versorgung von Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis in Deutschland: eine Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten 2009 bis 2015

Annika Steffen • Jakob Holstiege • Kerstin Klimke • Manas K. Akmatov • Jörg Bätzing

DOI: 10.20364/VA-18.04

## Abstract

### Hintergrund

Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie sollen Patienten mit neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis (RA) unmittelbar nach Diagnosestellung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) behandelt werden. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die medikamentöse Versorgungsrealität von Patienten mit neu diagnostizierter RA in Deutschland abzubilden und dabei die regionale wie auch demografische Variation zu beleuchten. Berücksichtigt wurden neben DMARDs auch Glukokortikoide (GCs) und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR).

### Methodik

Die vorliegende Untersuchung basiert auf den bundesweiten vertragsärztlichen Arzneiverordnungsdaten. Als RA-inzident wurden alle Patienten im Alter von 15 bis 79 Jahren betrachtet, die im Beobachtungszeitraum 2009 bis 2015 erstmalig im Jahr 2012 eine RA-Diagnose (Indexdiagnose) aufwiesen und eine zweite RA-Diagnose in einem der drei Folgequartale erhielten. Um sicherzustellen, dass die einmalige Erfüllung der Falldefinition nicht einer Arbeitshypothese geschuldet war, mussten die inzidenten Patienten zusätzlich im Jahr 2013 und 2014 mit einer RA-Diagnose in der vertragsärztlichen Versorgung in Erscheinung getreten sein. Die Verordnungsprävalenz der betrachteten Medikamentengruppen im ersten Erkrankungsjahr (definiert als Quartal der Indexdiagnose plus drei Folgequartale) wurde als Anteil inzidenter RA-Patienten mit einer Verordnung im Vergleich zu allen inzidenten RA-Patienten bestimmt. Zusätzlich wurde die Verordnungsprävalenz im zweiten und dritten Erkrankungsjahr betrachtet. Neben der Gesamtgruppe der DMARDs wurden konventionelle synthetische (csDMARDs) sowie biologische DMARDs (bDMARDs) separat betrachtet. Die Verordnungsprävalenz wurde stratifiziert nach Geschlecht, Alter, RA-Subtyp (seropositiv vs. seronegativ) sowie nach Mitbehandlung durch Rheumatologen untersucht.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 54.896 Personen mit inzidenter RA im Jahr 2012 identifiziert. Im ersten Erkrankungsjahr erhielten etwa 44 % der Patienten eine DMARD-Verordnung. Dabei erhielten 41 % der Patienten ausschließlich ein csDMARD, 2,1 % sowohl ein csDMARD als auch ein bDMARD und 1,2 % ausschließlich ein bDMARD. Jüngere Patienten (<35 Jahre) erhielten 1,25-mal häufiger ein csDMARD als ältere Patienten (≥65 Jahre) (48 % vs. 39 %) und 9-mal häufiger ein bDMARD (10 % vs. 1,1 %). Patienten mit seropositiver RA erhielten etwa doppelt so häufig eine DMARD-Verordnung wie Patienten mit seronegativer RA (70 % vs. 37 %). Die Verordnungsprävalenz von DMARDs war bei Mitbehandlung durch

Rheumatologen doppelt so hoch wie bei alleiniger hausärztlicher Betreuung 79 % vs. 37 %). Die Versorgungsprävalenz von GCs und NSAR lag im ersten Erkrankungsjahr bei 55 % bzw. 64 %. Über den gesamten Zeitraum der ersten drei Erkrankungsjahre lag die Versorgungsprävalenz von NSAR, GCs, csDMARDs und bDMARDs bei jeweils 79 %, 64 %, 48 % und 6,3 %.

### Schlussfolgerung

Diese deutschlandweite populationsbasierte Studie zeigt, dass nicht einmal die Hälfte aller inzidenten RA-Patienten im ersten Erkrankungsjahr eine DMARD-Verordnung erhält. Eine Beteiligung von Rheumatologen scheint erforderlich, um eine bestmögliche Versorgung inzidenter Patienten mit DMARDs zu erreichen. Um die Ursachen für die Unterschiede in der Versorgung mit DMARDs zwischen den Altersgruppen zu beleuchten, sind weitere Studien nötig.

### Schlagwörter

Arzneiversorgung, bDMARDs, Biologika, csDMARDs, DMARDs, Glukokortikoide, NSAR, rheumatoide Arthritis

### Zitierweise

Steffen A, Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Bätzing J. Medikamentöse Versorgung von Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis in Deutschland: eine Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/04. Berlin 2018. DOI: 10.20364/VA-18.04. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=91>.

**Abstract (English)****Background**

According to the treatment guidelines of the German Society of Rheumatology, a therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) should be initiated as soon as possible following diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). On the population level, however, it is currently unknown to what extent current clinical practice in Germany reflects the guidelines. The aim of the present study was thus to estimate the proportion of incident RA patients receiving DMARD therapy, glucocorticoids (GCs) and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) within the first year of diagnosis in Germany.

**Methods**

We assembled a cohort of incident RA patients from nationwide drug prescription data of outpatient care. Patients were defined as incident if they had received their first diagnosis of RA (index diagnosis) in at least one quarter of 2012 and a second RA diagnosis within one of the three following quarters. To increase specificity, an additional RA diagnosis was required in 2013 and 2014 for incident patients to be included in the study. We assessed the proportion of incident RA patients with a DMARD prescription within the first year of disease among all incident RA cases and by age, sex, RA subtype (seropositive vs. seronegative), and specialty of prescribing physician. Besides the group of all DMARDs, we also investigated the subgroups of conventional synthetic (csDMARDs) and biologic DMARDs (bDMARDs). In addition to the first year of disease, the prescription prevalence was investigated for the second and third year of disease, respectively.

**Results**

In total, 44 % of the 54,896 incident RA patients received a DMARD prescription within the first year of disease. Of these, 41 % exclusively received a csDMARD, 2.1 % a csDMARD as well as a bDMARD and 1.2 % only a bDMARD. Younger patients (<35 years) were 1.25 times more likely to receive a csDMARD within the first year of disease than patients aged  $\geq 65$  years (48 % vs. 39 %) and 9 times more likely to receive a bDMARD (10 % vs. 1.1 %). Patients with seropositive RA were twice as likely to receive DMARDs compared with seronegative patients. Patients who had prescriptions from a rheumatologist were also twice as likely to receive DMARDs compared to patients without rheumatology care (79 % vs. 37 %). A total of 55 % and 64 % of patients received GCs and NSAIDs within the first year of disease, respectively. Within the whole period of the first three years of disease, the prescription prevalence of NSAIDs, GCs, csDMARDs and bDMARDs was 79 %, 64 %, 48 % and 6.3 %, respectively.

**Conclusion**

This nationwide population-based study illustrates that less than half of incident RA patients receive DMARDs within the first year of diagnosis. The study highlights the importance of involving a rheumatologist for early treatment with DMARDs. Further research is needed to elucidate the factors influencing the choice of pharmacotherapy in older persons with incident RA.

**Keywords**

Ambulatory drug prescription data, biologicals, disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis

**Citation**

Steffen A, Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Bätzing J. Utilization of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. Central Research Institute for Ambulatory Health Care in Germany (Zi). Versorgungsatlas Report No. 18/04. Berlin 2018. DOI: 10.20364/VA-18.04. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=91>.

## Hintergrund

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische, systemische Autoimmunerkrankung, die durch eine Entzündung der Gelenkinnenhäute (Synovialitis) gekennzeichnet ist (1). Dabei wird unterschieden zwischen der seropositiven RA, die sich durch das Vorhandensein von Rheumafaktoren (Antikörper gegen das körpereigene Immunglobulin G) oder Antikörpern gegen zyklisch citrullinierte Peptide auszeichnet, und der seronegativen Form, die diese Antikörper nicht aufweist. Unzureichend behandelt, nimmt die RA einen progredient-zerstörerischen Verlauf und führt zu einer fortschreitenden Schädigung der Gelenkstrukturen einschließlich einer (systemischen) Organbeteiligung, begleitet von zunehmender Invalidisierung. RA ist mit einem erhöhten Risiko für zahlreiche Komorbiditäten, insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie einer kürzeren Lebenserwartung verbunden (1). In Deutschland wurde die Prävalenz der RA kürzlich auf 1,2 % in der erwachsenen Bevölkerung geschätzt (2). Jedes Jahr erkranken etwa 80 je 100.000 Personen neu an einer RA.

Die Ätiologie der RA gilt als bislang ungeklärt. Es wird jedoch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren, immunologischen und hormonellen Prozessen sowie Umweltfaktoren (z. B. Infektionen und Rauchen) in der Pathogenese vermutet (3). Bei der seropositiven RA wird die Erblichkeit auf 40 bis 65 % geschätzt, bei der seronegativen RA auf etwa 20 % (1).

Die Therapiestrategien bei RA haben sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten grundlegend gewandelt (4). Traditionell stand die Linderung von Symptomen im Vordergrund und die Behandlung folgte dem Modell der *progressiven Pyramide* mit schwächeren Medikamenten zu Behandlungsbeginn und einer langsam stufenweisen Eskalation der medikamentösen Therapie (4). So wurden Patienten früher über lange Zeiträume ausschließlich mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt, die zwar die Schmerzen linderten und die Entzündung hemmten, aber ohne wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsprozess selbst blieben. Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) kamen entsprechend dem vorherrschenden Paradigma erst spät im Krankheitsverlauf zum Einsatz.

Heutzutage gilt das *Treat-to-Target-Prinzip* (T2T) als strategisches Vorgehen der Wahl bei der RA-Therapie (5–11). Ziel des T2T ist es, den entzündlichen Prozess schnellstmöglich und dauerhaft

zu unterdrücken (Remission). Die Evidenz zur Überlegenheit des T2T-Algorithmus im Vergleich zum früher üblichen Therapieablauf ist in den vergangenen 10 bis 15 Jahren beständig gewachsen (5, 12). Eine frühzeitige und konsequente Kontrolle der Krankheitsaktivität mit dem Ziel der Remission bzw. alternativ einer niedrigen Krankheitsaktivität ist mit den bestmöglichen klinischen Outcomes und der höchsten Lebensqualität verbunden (5, 12). Eine Schlüsselstellung im Rahmen der RA-Therapie kommt daher der Gruppe der DMARDs zu. DMARDs greifen in den Krankheitsprozess ein, verlangsamen das Fortschreiten der Erkrankung und senken damit das Risiko für irreversible Gelenkzerstörungen sowie Komorbiditäten (1). In der Gruppe der DMARDs wird zwischen konventionellen synthetischen (csDMARDs) und biologischen DMARDs (bDMARDs) unterschieden (1). Die Verwendung von csDMARDs ist empirisch gewachsen und die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen sind bis heute nahezu unbekannt. Biologische DMARDs hingegen werden speziell entwickelt, um zielgerichtet einzelne Komponenten des Immunsystems, die in der Pathogenese der RA involviert sind, anzusprechen und so den Entzündungsprozess zu bremsen.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie sollte im Sinne des T2T-Prinzips so früh wie möglich nach der Diagnosestellung mit einer DMARD-Therapie (csDMARDs) begonnen werden (8, 11). Dabei gibt es in den Empfehlungen zur initialen DMARD-Therapie keine Unterschiede zwischen seropositiver und seronegativer RA (6, 11). Ergänzend zu DMARDs sollten initial Glukokortikoide (engl. *glucocorticoids*, GCs) in niedriger oder mittelhoher Konzentration mit nachfolgender Reduktion verabreicht werden (11). Studien aus den USA, Kanada und Großbritannien deuten darauf hin, dass nur etwa 50 bis 60 % der Patienten mit neu diagnostizierter RA im ersten Erkrankungsjahr ein DMARD erhalten (13–15). Für Deutschland ist bisher unklar, inwieweit die Leitlinienempfehlungen zur Starttherapie bei inzidenter RA die Allgemeinbevölkerung erreichen – jenseits spezifischer Rheumazentren. Zwar gibt es regelmäßige Untersuchungen im Rahmen der Kerndokumentation (16, 17), aber Studien zum Versorgungsalltag sind rar. In der einzigen deutschen populationsbasierten Studie beobachteten Albrecht et al. auf Basis von Daten der BARMER GEK, dass im Jahr 2014 etwa 35 % der prävalenten RA-Patienten ein csDMARD und 9 % ein bDMARD erhielten (18).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, die medikamentöse Versorgungsrealität von Patienten mit neu diagnostizierter RA in Deutschland abzubilden. Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob Unterschiede im Versorgungsstatus zwischen Subgruppen der Bevölkerung (Geschlecht, Alter, Region, seropositiv vs. seronegativ, Mitbehandlung durch einen Rheumatologen) bestehen.

**Methodik**

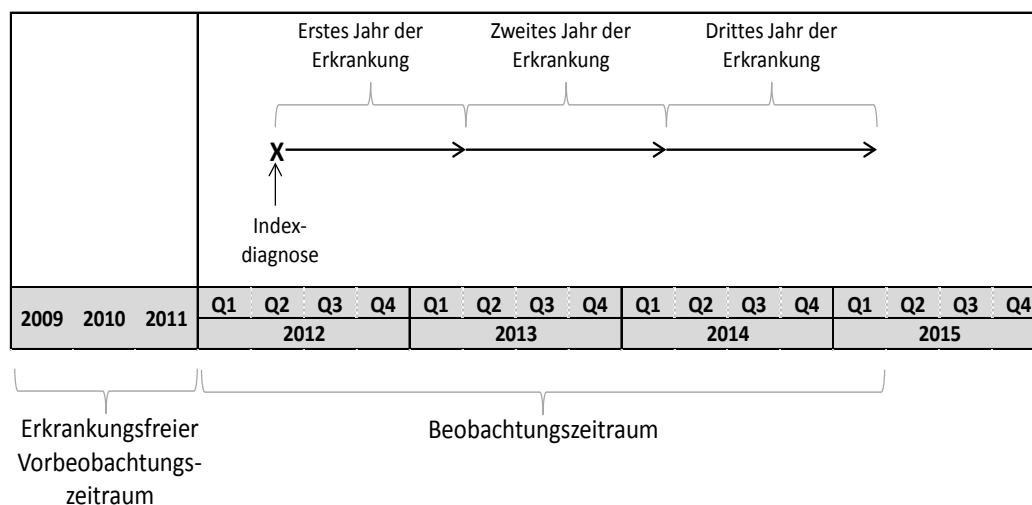
**Datengrundlage**

Die vorliegende Untersuchung basiert auf den bundesweiten vertragsärztlichen Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V für die Jahre 2009 bis 2015. Der Datenkörper umfasst alle gesetzlich krankenversicherten Patienten, die im Untersuchungszeitraum mindestens einen Arztkontakt im Rahmen des vertragsärztlichen Leistungsgeschehens hatten, unabhängig davon, ob Arzneimittel verordnet wurden oder nicht. Daten zur stationären Versorgung standen nicht zur Verfügung. Neben Angaben zu den Patienten (Geschlecht, Geburtsjahr, Wohnort und Krankheitsdiagnosen) enthält der Datenkörper alle Verordnungen, die als eingelöste Rezepte an die Apothekenrechenzentren weitergeleitet wurden, d. h. Informationen zum abgegebenen Arzneimittel (z. B. Pharmazentralnummer, Abgabedatum und Preis) und zum verordnenden Arzt (pseudonymisierte lebenslange Arztnummer [LANR], Facharztgruppe und

kassenärztliche Vereinigung). In der vorliegenden Studie wurden Patienten im Alter von 15 bis 79 Jahren berücksichtigt.

**Identifikation von Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis und Studiendesign**

Patienten mit RA wurden auf Basis der vertragsärztlichen Diagnosen entsprechend der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-GM, German Modification) identifiziert. Es wurden die Diagnose-Codes M05.- (seropositive RA) und M06.- (seronegative RA) berücksichtigt und nur Patienten mit einer gesicherten RA-Diagnose (Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit „G“) eingeschlossen. Als RA-inzident wurden alle Patienten gewertet, die im Beobachtungszeitraum erstmalig im Jahr 2012 eine RA-Diagnose aufwiesen (sogenannte Indexdiagnose) und eine zweite RA-Diagnose in einem der drei Folgequartale erhielten. Um sicherzustellen, dass die einmalige Erfüllung der Falldefinition nicht einer Arbeitshypothese geschuldet ist, mussten im Jahr 2012 inzidente Patienten zusätzlich im Jahr 2013 und 2014 mit einer RA-Diagnose bei einem Vertragsarzt in Behandlung gewesen sein. Ziel dieser strengen Falldefinition war es, eine hohe Spezifität der Falldefinition sicherzustellen und den Einschluss falsch positiver Fälle zu minimieren. Das Studiendesign der vorliegenden Untersuchung ist in **Abbildung 1** dargestellt. Inzidente RA-Patienten wurden über einen Zeitraum von drei individuellen Erkrankungsjahren ab Quartal der Indexdiagnose beobachtet. Das erste Erkrankungsjahr umfasste das Indexquartal



**Abbildung 1:** Studiendesign: individueller Beobachtungszeitraum über drei Jahre bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis im Jahr 2012

plus drei weitere Folgequartale. Das zweite und dritte Erkrankungsjahr umfassten jeweils die vier Quartale, die auf das erste bzw. zweite Erkrankungsjahr folgten.

### Berücksichtigte Arzneimittelverordnungen

Die berücksichtigten Wirkstoffe und die entsprechenden ATC-Codes sind in **Tabelle 1** dargestellt und umfassen drei Gruppen: nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoide (GCs) und krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (DMARDs). Die Gruppe der DMARDs wurde ferner unterteilt in konventionelle synthetische (csDMARDs) und biologische DMARDs (bDMARDs).

### Definition der Arztgruppen

Anhand der Fachgruppenschlüssel der lebenslangen Arztnummer (LANR) der verordnenden Ärzte wurden für diese Untersuchung die folgenden sechs Arztgruppen gebildet (19):

1. Rheumatologen (Facharztinternisten mit Schwerpunkt „Rheumatologie“ (LANR 31) sowie jene Ärzte, die noch unter der – mittlerweile als obsolet geltenden – LANR 12 als Orthopäden mit Schwerpunktbezeichnung „Rheumatologie“ ärztliche Leistungen erbracht haben),
2. Hausärzte und hausärztliche Internisten (LANRs 01, 02, 03),
3. Orthopäden (LANR 10),
4. andere Facharztinternisten (ohne Rheumatologen, LANRs 23–30, 32, 33),
5. übrige Facharztgruppen (verbleibende LANRs) und
6. jene, die aufgrund einer ungültigen LANR nicht eindeutig zuzuordnen waren (LANR 0).

### Statistische Analyse

Die Ordnungsprävalenz wurde als Anteil inzidenter RA-Patienten mit mindestens einer Verordnung der untersuchten Medikamente im Vergleich zu allen inzidenten RA-Patienten bestimmt. Die Ordnungsprävalenz wurde für das erste Jahr der Erkrankung (definiert als Quartal der Indexdiagnose plus drei Folgequartale, vgl. **Abbildung 1**) ermittelt und vergleichend für das zweite und dritte Erkrankungsjahr sowie den gesamten Nachbeobachtungszeitraum berechnet. Die Ordnungsprävalenz wurde stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Bundesland, dem RA-Subtyp (seropositiv vs. seronegativ) sowie

**Tabelle 1:** Wirkstoffe, ATC-Kodierungen und Wirkstoffgruppen, die berücksichtigt wurden

Wirkstoffgruppen und Einzelwirkstoffe	ATC-Code
Nicht-steroidale Antirheumatika	M01A
Glukokortikoide	H02AB
csDMARDs	
Auranofin	M01CB03
Chloroquin	P01BA01
Penicillamin	M01CC01
Hydroxychloroquin	P01BA02
Sulfasalazin	M01CX02
Azathioprin	L04AX01
Ciclosporin	L04AD01
Cyclophosphamid	L01AA01
Leflunomid	L04AA13
Methotrexat	L01BA01, L04AX03, M01CX01
bDMARDs	
Adalimumab	L04AB04
Certolizumab	L04AB05
Etanercept	L04AB01
Golimumab	L04AB06
Infliximab	L04AB02
Abatacept	L04AA24
Anakinra	L04AC03
Tocilizumab	L04AC07
Rituximab	L01XC02

csDMARDs, konventionelle synthetische disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biologische disease-modifying antirheumatic drugs

durch Mitbehandlung durch einen Rheumatologen betrachtet. Für die Analyse nach Subtyp wurden jene Patienten dem seropositiven Typ zugeordnet, die im ersten Jahr der Erkrankung mindestens eine M05-Diagnose aufwiesen. Alle anderen Patienten gingen als seronegativ in die Analyse ein. Zur Beurteilung der arztgruppenspezifischen Verordnungen wurde pro Patient bestimmt, ob die Verordnung ausschließlich hausärztlich (Hausärzte bzw. hausärztliche Internisten), ausschließlich rheumatologisch-fachärztlich, gemeinsam hausärztlich und rheumatologisch-fachärztlich oder durch andere Fachgruppen erbracht wurde.

Die Wahrscheinlichkeit einer medikamentösen Therapie mit DMARDs gesamt, bDMARDs und Glukokortikoiden im ersten Erkrankungsjahr wurde anschließend in einem multivariablen

logistischen Regressionsmodell geschätzt. Als erklärende Variablen gingen Alter (<35 Jahre, 35–<50 Jahre, 50–<65 Jahre und ≥65 Jahre), Geschlecht (Frauen vs. Männer), RA-Subtyp (seropositiv vs. seronegativ), Fachgruppenbeteiligung (nur Hausarzt bzw. hausärztlicher Internist, nur Rheumatologe, Hausarzt bzw. hausärztlicher Internist und Rheumatologe gemeinsam, übrige Fachgruppen) sowie Wohnort des Patienten (16 Dummy-Variablen für 17 Bereiche der kassenärztlichen Vereinigungen) ein. Die Chance für eine medikamentöse Verordnung wurde modelliert und Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen (OR, 95%-KI) wurden berechnet. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics, Version 24.0.0.2, durchgeführt.

Im Rahmen eines logistischen Mehrebenenmodells wurde überprüft, in welchem Ausmaß die Chance für eine DMARD-Verordnung zwischen den Bundesländern variiert. Dafür wurde mit dem R-Paket „lme4“ ein binäres Mehrebenenmodell mit den 16 Bundesländern auf Gruppenebene ohne weitere Prädiktoren berechnet (sogenanntes Nullmodell, engl. *empty model*) (20). Auf Basis der so ermittelten Varianz konnte der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (engl. *Intraclass Correlation Coefficient*, ICC) bestimmt werden (20). Dieser gibt den Anteil der Variation in der Chance für eine DMARD-Verordnung zwischen den Bundesländern an der Gesamtvariation in der Chance für eine DMARD-Verordnung an und wird berechnet als  $ICC = \text{Varianz} / (\text{Varianz} + 3,29)$ , vgl. (20). Ein ICC von 1 würde bedeuten, dass die Chance für eine DMARD-Verordnung ausschließlich zwischen den Bundesländern variiert (nicht jedoch innerhalb der Bundesländer). Ein ICC von 0 würde hingegen implizieren, dass die Chance für eine DMARD-Verordnung keinen Bezug zu der Gruppeneinheit Bundesland hat und nicht zwischen den Bundesländern variiert.

Schließlich wurde auf Ebene der Verordnungen für jede Medikamentengruppe der Anteil der Verordnungen nach verordnender Arztgruppe bestimmt. Für die Gruppe der DMARDs wurde die Bedeutung der Arztgruppen zudem im regionalen Vergleich zwischen den KV-Bereichen betrachtet.

Alle Kennzahlen für die Verordnungshäufigkeiten können nach Region (KV-Bereich und Bundesland) auch im interaktiven Bereich des Versorgungsatlas auf [www.versorgungsatlas.de](http://www.versorgungsatlas.de) abgerufen werden.

## Ergebnisse

Im Jahr 2012 wurden insgesamt 54.896 Personen mit inzidenter RA identifiziert (**Tabelle 2**). Ein Fünftel (22 %) davon wurde dem seropositiven Subtyp zugeordnet. Die Mehrheit der inzidenten RA-Patienten war weiblich (68 %). Das mittlere Alter bei Diagnose lag bei 59 Jahren ( $\pm 14$ ) und 74 % der inzidenten Patienten waren 50 Jahre und älter.

Im ersten Jahr der RA-Erkrankung erhielten etwa 44 % der Patienten wenigstens eine Verordnung eines DMARDs (**Tabelle 2**). Dabei erhielten 41 % der Patienten ausschließlich ein csDMARD, 2,1 % sowohl ein csDMARD als auch ein bDMARD und 1,2 % ausschließlich ein bDMARD. Insgesamt erhielten somit 3,3 % aller inzidenten RA-Patienten im ersten Erkrankungsjahr ein bDMARD (**Tabelle 2**). Die Versorgungsprävalenz von GCs und NSAR lag bei 55 % bzw. 64 %. Mit der Dauer der Erkrankung sank die Versorgungsprävalenz von NSAR, GCs und csDMARDs während die Versorgungsprävalenz von bDMARDs anstieg (**Abbildung 2**). So erhielten im dritten Jahr nach Indexdiagnose noch etwa 35 % ein csDMARD und 5,2 % ein bDMARD. Über den gesamten Zeitraum der ersten drei Erkrankungsjahre lag die Versorgungsprävalenz von NSAR, GCs, csDMARDs und bDMARDs bei jeweils 79 %, 64 %, 48 % und 6,3 %.

Die Versorgungsprävalenz aller untersuchten Medikamentengruppen war im Allgemeinen bei Männern höher als bei Frauen und variierte nach Alter. Jüngere Patienten erhielten häufiger ein DMARD und weniger häufig GCs als ältere Patienten. So erhielten <35-Jährige 1,25-mal so häufig ein csDMARD wie ≥65-Jährige (49 % vs. 39 %). Umgekehrt erhielten ≥65-Jährige 1,25-mal so häufig ein GC im Vergleich zu <35-Jährigen (60 % vs. 48 %). In der Gruppe der bDMARDs war der Unterschied in der Versorgung zwischen den Altersgruppen besonders deutlich: während 10 % der jungen Patienten (<35 Jahre) ein bDMARD erhielten, waren es in der Altersgruppe der ≥65-Jährigen lediglich 1,1 %. In den ersten drei Jahren nach Indexdiagnosen wiesen 20 % der <35-Jährigen eine bDMARD-Verordnung auf und 5 % der ≥65-Jährigen. Patienten mit seropositiver RA erhielten etwa doppelt so häufig eine DMARD-Verordnung wie Patienten mit seronegativer RA (70 % vs. 37 %). Glukokortikoide wurden 1,4-mal häufiger bei seropositiven im Vergleich zu seronegativen Patienten verordnet.

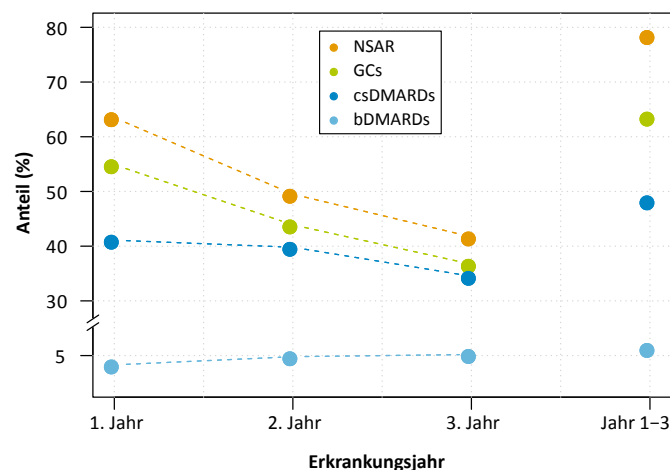
**Tabelle 2:** Verordnungsprävalenz von DMARDs, GCs und NSAR bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis im ersten Jahr der Erkrankung auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Arzneverordnungsdaten im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2013

	N (%)	DMARDs (%) *			GCs (%)	NSAR (%)	DMARD, GC oder NSAR
		Gesamt	csDMARDs	bDMARDs			
Gesamt	54.896 (100)	44,3	43,1	3,3	54,9	63,5	83,7
<b>Geschlecht</b>							
Männer	17.544 (32,0)	46,9	45,3	4,1	58,0	64,2	85,0
Frauen	37.352 (68,0)	43,1	42,1	2,9	53,4	63,2	83,2
<b>Alter (Jahre)</b>							
<35	3.854 (7,0)	52,8	48,7	10,0	47,8	60,4	82,5
≥35 und <50	10.431 (19,0)	47,5	45,6	5,1	51,0	65,8	83,8
≥50 und <65	20.536 (37,4)	45,7	44,8	3,1	53,1	66,4	84,3
≥65	20.075 (36,6)	39,5	39,1	1,1	60,1	60,1	83,5
<b>Subtyp</b>							
seropositiv	12.161 (22,2)	69,7	68,6	4,8	71,8	68,2	92,5
seronegativ	42.735 (77,8)	37,1	35,9	2,8	50,0	62,2	81,3
<b>Fachgruppe der Verordnungen **</b>							
Nur Hausarzt bzw. hausärztlicher Internist	23.081 (50,2)	36,9	36,1	2,1	56,2	79,0	100
Nur Rheumatologe	4.726 (10,3)	68,7	64,3	8,6	63,5	49,9	100
Hausarzt und Rheumatologe	14.985 (32,6)	78,9	77,7	4,9	86,1	80,6	100
Übrige Fachgruppen	3.182 (6,9)	23,4	20,7	4,7	39,3	69,8	100

DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, konventionelle synthetische DMARDs; bDMARDs, biologische DMARDs; GCs, Glukokortikoide; NSAR, nicht-steroidale Antirheumatika

\* Die Verordnungsprävalenz von csDMARDs und bDMARDs addiert sich nicht zur Verordnungsprävalenz aller DMARDs, da hier das gesamte erste Erkrankungsjahr betrachtet wurde und einige Patienten in diesem Zeitraum sowohl ein csDMARD als auch ein bDMARD erhielten.

\*\* Nur für Patienten mit einer Verordnung im ersten Jahr (N=45.974).



**Abbildung 2:** Verordnungsprävalenz von csDMARDs, bDMARDs, GCs und NSAR bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis in den ersten drei Erkrankungsjahren im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2015

Das erste Erkrankungsjahr umfasste das Indexquartal plus drei weitere Folgequartale. Das zweite und dritte Erkrankungsjahr umfassten jeweils die vier Quartale, die auf das erste bzw. zweite Erkrankungsjahr folgten.

DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, konventionelle synthetische DMARDs; bDMARDs, biologische DMARDs; GCs, Glukokortikoide; NSAR, nicht-steroidale Antirheumatika



**Tabelle 3:** Adjustierte Odds Ratios (95%-KI) für den Zusammenhang zwischen potenziellen Einflussfaktoren und medikamentöser Versorgung bei inzidenten RA-Patienten im ersten Erkrankungsjahr

	csDMARDs	bDMARDs	Glukokortikoide
Frauen vs. Männer	0,90 (0,87–0,95)	0,62 (0,57–0,69)	0,88 (0,84–0,92)
Alter			
<35 Jahre	1,65 (1,51–1,80)	9,50 (8,01–11,27)	0,48 (0,44–0,52)
≥35–<50 Jahre	1,34 (1,27–1,43)	4,56 (3,89–5,34)	0,56 (0,52–0,59)
≥50–<65 Jahre	1,29 (1,23–1,36)	2,71 (2,34–3,16)	0,61 (0,59–0,64)
≥65 Jahre (Ref.)	1,00	1,00	1,00
Seropositive vs. seronegative RA	2,77 (2,63–2,91)	1,32 (1,18–1,46)	1,70 (1,60–1,80)
Fachgruppe der Verordnungen			
Nur Hausarzt oder hausärztlicher Internist	1,00	1,00	1,00
Nur Rheumatologe	3,12 (2,91–3,33)	3,83 (3,33–4,41)	1,45 (1,36–1,55)
Hausarzt und Rheumatologe	5,89 (5,61–6,19)	2,24 (1,99–2,53)	4,77 (4,52–5,04)
Übrige Facharztgruppen	0,43 (0,39–0,47)	2,04 (1,68–2,47)	0,53 (0,49–0,57)

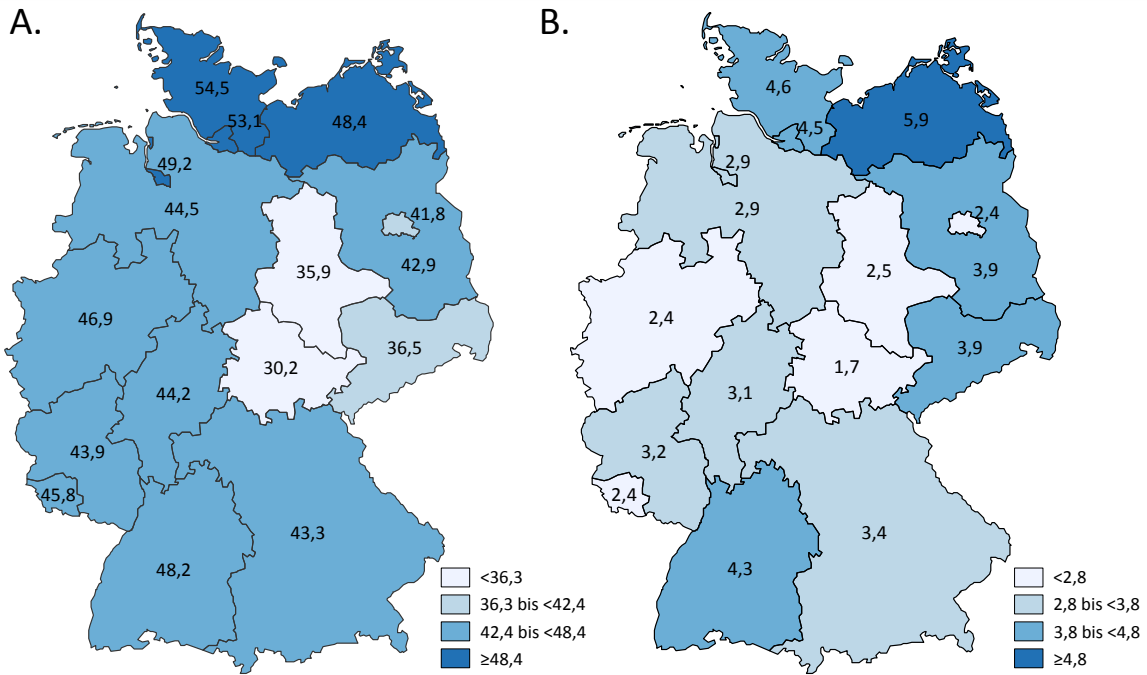
Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet und sind gegenseitig adjustiert für alle Variablen in der Tabelle und zusätzlich für den KV-Bereich des Wohnorts der Patienten.

Die Verordnungsprävalenz von DMARDs war bei (Mit-)Behandlung durch Rheumatologen deutlich höher als bei alleiniger hausärztlicher Betreuung. Am höchsten war sie bei der gemeinsamen Betreuung von Patienten durch Hausärzte und Rheumatologen (78,9 %) im Vergleich zur ausschließlich hausärztlichen Betreuung (36,9 %).

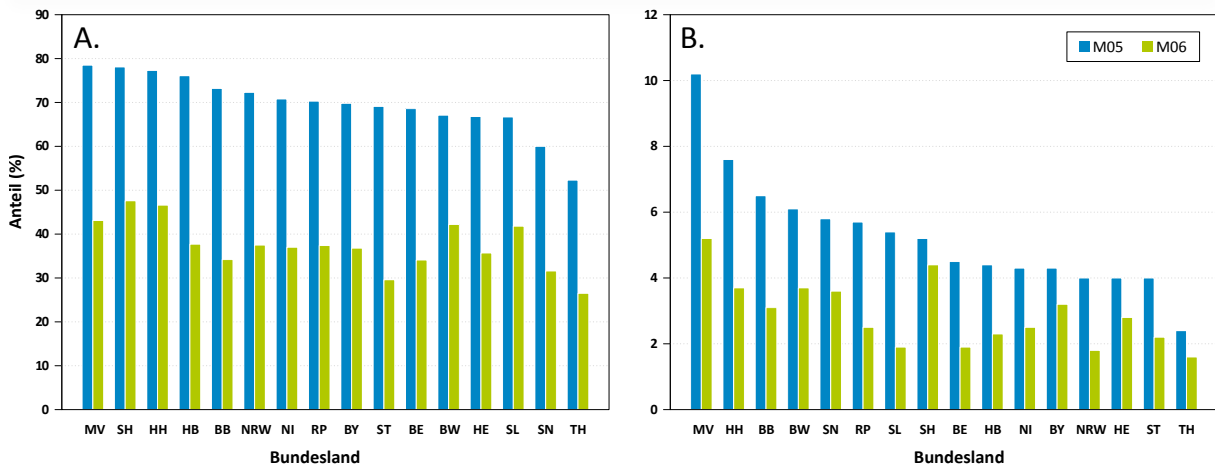
Die Ergebnisse des multivariablen logistischen Regressionsmodells bestätigten die bereits beobachteten bivariaten Zusammenhänge, jedoch fielen die Assoziationen im Allgemeinen stärker aus (**Tabelle 3**). So hatten Frauen eine geringere Chance für eine Verordnung aller betrachteten Medikamentengruppen als Männer, insbesondere für die Gruppe der bDMARDs (OR: 0,62; 95%-KI: 0,57–0,69). Verglichen mit älteren Patienten hatten jüngere Patienten eine höhere Chance für eine DMARD-Verordnung, während sie eine geringere Chance für eine GC-Verordnung hatten. Patienten im Alter von <35 Jahren hatten beispielsweise eine 1,7-fach bzw. 9,5-fach höhere Chance, ein csDMARD bzw. bDMARD zu erhalten als Patienten ≥65 Jahre. Die gemeinsame Betreuung durch einen Hausarzt oder hausärztlichen Internisten und einen Rheumatologen war im Vergleich zu einer alleinigen Betreuung durch einen Hausarzt oder hausärztlichen Internisten mit einer fast 6-fach höheren Chance für eine csDMARD-Verordnung assoziiert.

**Abbildung 3** zeigt die Verordnungsprävalenz von DMARDs gesamt (**Abbildung 3A**) und bDMARDs (**Abbildung 3B**) nach Bundesland. Das Nullmodell des logistischen Mehrebenenmodells ergab eine Varianz von 0,06089 und damit einen ICC von 1,8 %. Dies bedeutet, dass lediglich 1,8 % der Chance für eine DMARD-Verordnung durch Variation zwischen den Bundesländern erklärt werden, wohingegen 98,2 % der Chance auf Unterschiede innerhalb der Bundesländer zurückzuführen sind. Zwar gab es auffällige Unterschiede zwischen den Bundesländern mit der höchsten DMARD-Verordnungsprävalenz (Schleswig-Holstein mit 54,5 % und Hamburg mit 53,1 %) und jenen mit der niedrigsten Verordnungshäufigkeit (Thüringen mit 30,2 %, Sachsen-Anhalt mit 35,9 % und Sachsen mit 36,5 %), doch die übrigen Bundesländer zeigten sich sehr homogen. In der Subgruppe der bDMARDs wiesen Patienten in Mecklenburg-Vorpommern mit Abstand die höchste Verordnungsprävalenz auf (5,9 %) und Patienten in Thüringen (1,7 %) die niedrigste (**Abbildung 3B**). In den übrigen Bundesländern gab es keine substantiellen Unterschiede, welches auch durch den ICC von 2,5 % gestützt wird.

In der nach RA-Subtyp stratifizierten Analyse zeigte sich ein ähnliches Bild. Die nördlichen Bundesländer wiesen grundsätzlich die höchste Verordnungsprävalenz von DMARDs insgesamt als auch von bDMARDs auf, während Thüringen



**Abbildung 3:** Verordnungsprävalenz von DMARDs gesamt (A) und bDMARDs (B) bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis im ersten Jahr der Erkrankung nach Bundesland auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2013 mit äquidistanter Einteilung in vier Gruppen DMARDs gesamt umfassen sowohl csDMARDs als auch bDMARDs.



**Abbildung 4:** Verordnungsprävalenz von DMARDs gesamt (A) und bDMARDs (B) bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis im ersten Jahr der Erkrankung nach RA-Subtyp und Bundesland auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2013

BB, Brandenburg; BE, Berlin; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HB, Bremen; HE, Hessen; HH, Hamburg; MV, Mecklenburg-Vorpommern; NI, Niedersachsen; NRW, Nordrhein-Westfalen; RP, Rheinland-Pfalz; SH, Schleswig-Holstein; SL, Saarland; SN, Sachsen; ST, Sachsen-Anhalt; TH, Thüringen

durch die niedrigste Verordnungsprävalenz auf-  
fiel und die übrigen Bundesländer kaum Varia-  
tion zeigten (**Abbildungen 4A** und **4B**).

Als initialer Wirkstoff aus der Gruppe der  
DMARDs wurde am häufigsten das csDMARD  
Methotrexat verschrieben (**Tabelle 4**). Mehr

als zwei Drittel (71 %) aller inzidenten Patien-  
ten mit einer DMARD-Verordnung im ersten  
Jahr der Erkrankung erhielten Methotrexat.  
Die alternativen Wirkstoffe Sulfasalazin und  
Hydroxychloroquin folgten mit großem Abstand  
(12 % bzw. 8 %). Als bedeutsamste bDMARDs  
für die Erstmedikation kristallisierten sich

Adalimumab gefolgt von Etanercept heraus (2,1 % bzw. 1,6 %). Eine Kombination von Wirkstoffen wurde bei 5,6 % der Patienten (N=1.386) verordnet und bestand am häufigsten aus der Kombination Methotrexat und Leflunomid bzw. Methotrexat und Sulfasalazin. Wird das gesamte erste Jahr der RA-Erkrankung betrachtet, erhielten 75 % der Patienten mit einer DMARD-Verordnung Methotrexat, gefolgt von Sulfasalazin (14 %), Leflunomid (11 %) und Hydroxychloroquin (10 %). Werden neben den DMARDs auch Verordnungen von GCs berücksichtigt, war Prednisolon der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff (74 %) bei Patienten, die DMARDs und/oder GCs-Verordnungen erhalten hatten, gefolgt von Methotrexat (52 %). Knapp ein Drittel (31 %) der Patienten erhielt dabei initial eine Kombinationstherapie aus einem csDMARD (meist Methotrexat) und einem Glukokortikoid.

**Abbildung 5** zeigt den Anteil der Arztgruppen an allen Verordnungen einer Medikamentengruppe bei inzidenten RA-Patienten im ersten Erkrankungsjahr. Hausärzte und hausärztliche Internisten sowie Rheumatologen leisteten einen Großteil der medikamentösen Versorgung (ca. 90 % bei DMARDs und Glukokortikoiden, 80 % bei NSAR). Rheumatologen stellten etwa 46 % aller DMARD-Verordnungen aus und 59 % aller bDMARD-Verordnungen. Glukokortikoide und NSAR wurden vorwiegend von Hausärzten oder hausärztlichen Internisten verordnet (56 % bzw.

71 %). In der Gruppe der bDMARDs konnten 12 % der Verordnungen nicht eindeutig einer Arztgruppe zugeordnet werden.

Dass DMARDs fast ausschließlich von Rheumatologen und Hausärzten bzw. hausärztlichen Internisten verordnet werden – wie auf Bundesebene beobachtet – fand sich im Allgemeinen auch auf KV-Ebene wieder. Einige Unterschiede in der Bedeutung einzelner Arztgruppen bei der Verordnung von DMARDs wurden dennoch offenbar (**Abbildung 6**). Während Rheumatologen in Brandenburg und Bremen über 60 % aller DMARD-Verordnungen ausstellten, konnten ihnen in vielen anderen KV-Bereichen weniger als 50 % aller DMARD-Verordnungen zugeordnet werden. Mit 29 % bzw. 2,4 % fanden sich die niedrigsten Verordnungsanteile von Rheumatologen in Schleswig-Holstein und Hamburg. Hamburg zeichnete sich insgesamt durch ein auffallend anderes Verordnungsmuster von DMARDs aus. Knapp die Hälfte aller DMARD-Verordnungen (47 %) stammte von Hausärzten oder hausärztlichen Internisten und im Gegensatz zu allen anderen KV-Bereichen spielten andere Fachinternisten als Rheumatologen (27 %) sowie Orthopäden (17 %) eine nennenswerte Rolle bei der Verschreibung von DMARDs.

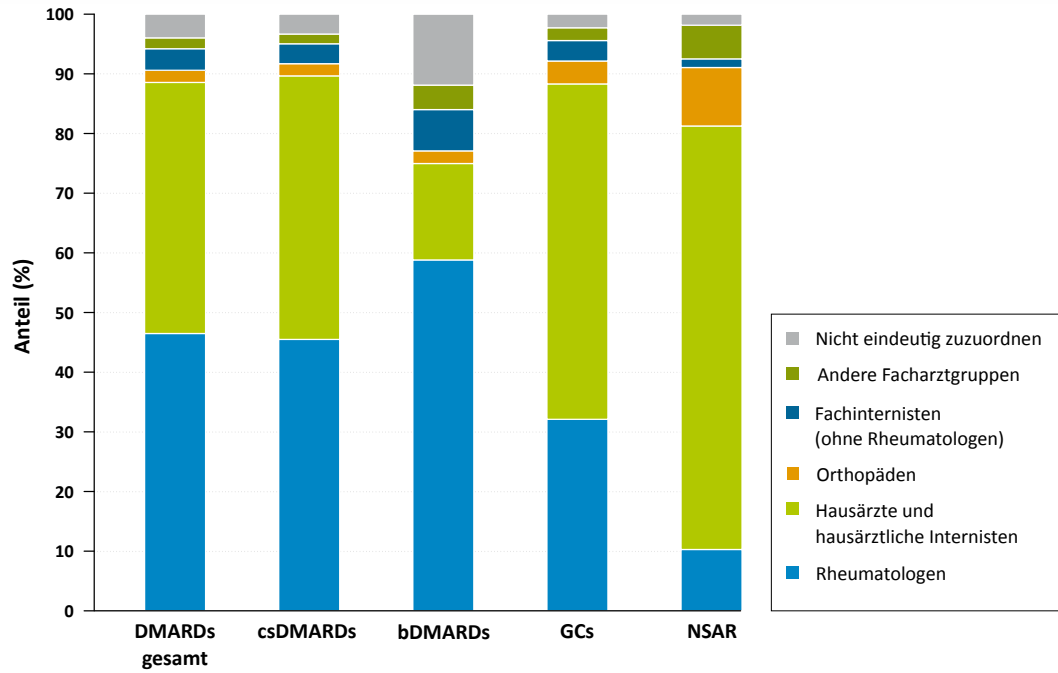
**Tabelle 4:** Die zehn bedeutsamsten Wirkstoffe der Erstmedikation bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2013

Wirkstoff	DMARDs		Wirkstoff	DMARDs und/oder GCs	
	Initiale Verordnung (%)*	Erstes Erkrankungsjahr (%)*		Initiale Verordnung (%)**	Erstes Erkrankungsjahr (%)**
Methotrexat	71,2	75,3	Prednisolon	66,9	74,0
Sulfasalazin	11,6	13,7	Methotrexat	36,3	51,9
Hydroxychloroquin	8,2	10,0	Prednison	10,2	14,3
Leflunomid	6,0	11,7	Sulfasalazin	6,5	9,4
Azathioprin	2,1	2,5	Hydroxychloroquin	4,4	6,9
Adalimumab	2,1	3,2	Leflunomid	3,1	8,0
Etanercept	1,6	2,7	Methylprednisolon	2,8	3,5
Chloroquin	1,1	1,3	Dexamethason	2,3	3,2
Ciclosporin	0,4	0,5	Triamcinolon-Depot	2,0	3,3
Infliximab	0,3	0,4	Adalimumab	1,3	2,2

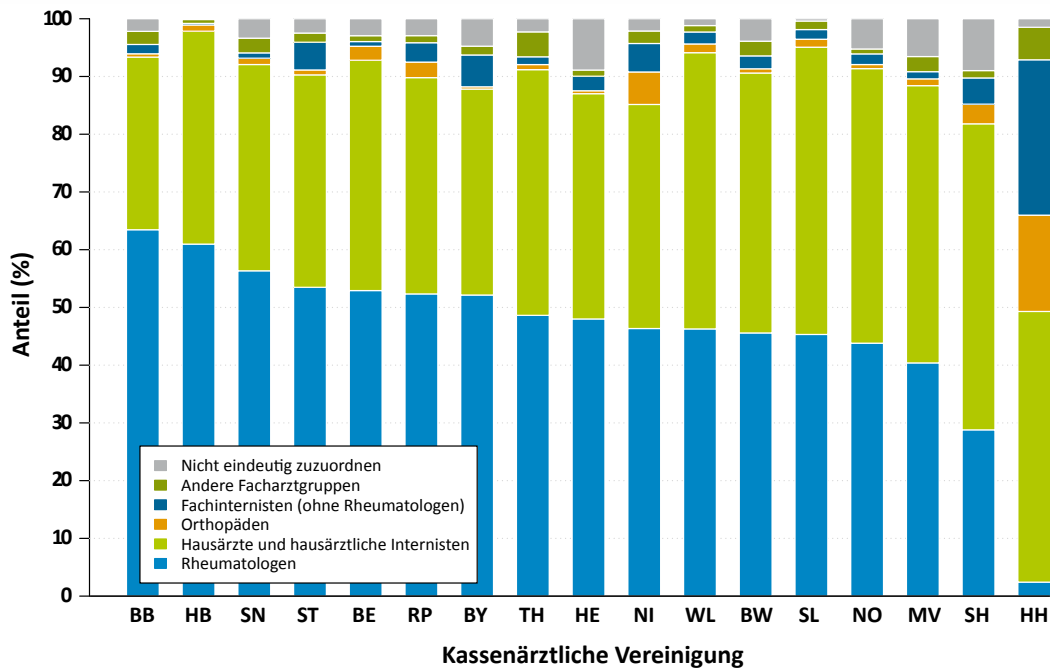
\* Nenner: 24.319 inzidente Patienten mit DMARD-Verordnung im ersten Erkrankungsjahr (44 % aller inzidenten Patienten)

\*\* Nenner: 35.264 Patienten mit DMARD- oder GC-Verordnung im ersten Erkrankungsjahr (64 % aller inzidenten Patienten)

DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; GCs, Glukokortikoide



**Abbildung 5:** Anteil der Arztgruppen an den Verordnungen nach Medikamentengruppe bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis im ersten Erkrankungsjahr auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2013  
 csDMARDs, konventionelle synthetische DMARDs; bDMARDs, biologische DMARDs; GCs, Glukokortikoide; NSAR, nicht-steroidale Antirheumatika



**Abbildung 6:** Anteil der Arztgruppen an allen DMARD-Verordnungen bei Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis im ersten Erkrankungsjahr nach KV-Bereich auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten im Untersuchungszeitraum 2012 bis 2013

BB, Brandenburg; BE, Berlin; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HB, Bremen; HE, Hessen; HH, Hamburg; MV, Mecklenburg-Vorpommern; NI, Niedersachsen; NO, Nordrhein; RP, Rheinland-Pfalz; SH, Schleswig-Holstein; SL, Saarland; SN, Sachsen; ST, Sachsen-Anhalt; TH, Thüringen; WL, Westfalen-Lippe.  
 DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs

## Diskussion

Die vorliegende Studie präsentiert bundesweite Daten zur medikamentösen Versorgungsrealität von Patienten mit inzidenter RA im vertragsärztlichen Versorgungssektor. Knapp die Hälfte der neu erkrankten RA-Patienten erhielt im ersten Jahr der Erkrankung eine DMARD-Verordnung. Die Versorgungsprävalenz von DMARDs variierte zudem nach Alter, Erkrankungssubtyp und ver-schreibendem Arzt.

Gemäß den deutschen wie auch europäischen und US-amerikanischen Leitlinien (5–11) sollte unmittelbar nach Diagnosestellung eine Therapie mit csDMARDs begonnen werden. Da die Diagnose trotz der Empfehlungen zur Frühdiagnose der RA (21) anfangs nicht immer eindeutig zu stellen ist, kann auch bei Verdachtsdiagnose mit einer DMARD-Therapie begonnen werden (11, 22). Im Allgemeinen soll die Therapie so lange angepasst werden, bis das Ziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität erreicht ist (8, 11). Der Befund, dass nicht einmal die Hälfte aller neu erkrankten RA-Patienten im gesamten ersten Erkrankungsjahr mit einem DMARD versorgt wurde, kann verschiedene Ursachen haben. Zunächst könnten die Ergebnisse darauf hindeuten, dass bislang noch keine flächendeckende Umsetzung der T2T-Strategie erfolgt ist und weitere Anstrengungen notwendig sind, um den Paradigmenwechsel in der Behandlungsstrategie in der gesamten Breite der vertragsärztlichen Versorgung durchzusetzen. Dabei spielt die Beteiligung von Rheumatologen eine entscheidende Rolle für die Initiierung einer DMARD-Therapie. Patienten, die sowohl von Hausärzten als auch Rheumatologen betreut wurden, erhielten im ersten Erkrankungsjahr doppelt so häufig (80 %) eine DMARD-Verordnung wie Patienten, die ausschließlich von Hausärzten und hausärztlichen Internisten betreut wurden (37 %). Diese Beobachtung ist in Einklang mit früheren Studien, die die rheumatologische Betreuung als zentralen Bestandteil einer adäquaten Versorgung dokumentierten (13, 18, 23, 24). Unser Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der gemeinsamen Betreuung von Hausärzten und Rheumatologen für die Behandlungsqualität von RA-Patienten. Da in unserer Studie nur ein Drittel aller inzidenten Patienten von beiden Fachgruppen gemeinsam versorgt wurde, liegt in diesem Bereich ein großes Potenzial zur Optimierung. Allerdings schätzten Zink et al. kürzlich, dass für eine bedarfsgerechte rheumatologische Versorgung aller RA-Patienten etwa doppelt so viele internistische Rheumatologen benötigt würden wie derzeit zur Verfügung stehen (25).

Weiterhin könnten Kontraindikationen oder die mangelnde Akzeptanz der Patienten einen Einfluss auf die Höhe der Versorgungsprävalenz von DMARDs gehabt haben. So mögen Bedenken in Bezug auf Nebenwirkungen, ablehnende Haltung gegenüber einer aggressiven Ersttherapie oder mangelnde Information eine Rolle bei der Verordnung von DMARDs spielen. Gemäß der deutschen Leitlinie kann bei sehr mildem Verlauf, geringer Krankheitsaktivität und fehlenden Hinweisen auf eine Progression zunächst auf eine DMARD-Therapie verzichtet werden (11). Bukhari et al. beobachteten, dass etwa 30 % aller RA-Patienten einen milden Krankheitsverlauf zeigen und in den ersten fünf Jahren nach Krankheitsbeginn keine wesentliche Funktionseinschränkung entwickeln (26). Ein Teil der nicht mit DMARDs behandelten Patienten könnte hiermit zu erklären sein. Auffallend war, dass 16 % der identifizierten RA-Patienten im ersten Erkrankungsjahr überhaupt keine Verordnung eines der untersuchten Medikamente erhielt. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patienten falsch positiv detektiert wurden. Angesichts der strengen, hoch spezifischen Falldefinition gehen wir jedoch davon aus, dass dieser Anteil zu vernachlässigen ist. Wurden dennoch im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse nur jene Patienten im Nenner berücksichtigt, die im ersten Erkrankungsjahr überhaupt eine Verordnung erhielten, lag die DMARD-Verordnungsprävalenz unwesentlich höher bei 53 %.

In der spezialisierten Versorgung der Rheumazentren ist die Versorgungsprävalenz von bDMARDs in der vergangenen Dekade von 4 % im Jahr 2002 auf 25 % im Jahr 2011 drastisch angestiegen (27). Allerdings lag die Erkrankungsdauer bei Patienten der Rheumazentren auch im Median bei zehn Jahren im Jahr 2011 (27). Auf Populationsebene beobachteten Albrecht et al. eine bDMARD-Verordnungsprävalenz von etwa 9 % bei mehrheitlich prävalenten Patienten (18). Mit einer bDMARD-Verordnungshäufigkeit von 3,3 % im ersten Erkrankungsjahr lässt die vorliegende Untersuchung vermuten, dass Extremverläufe, die bereits im ersten Erkrankungsjahr eine Biologika-Therapie erfordern, auf Populationsebene eher selten sind. Selbst in der Subgruppe der seropositiven Patienten, die allgemein einen schwerwiegenderen Verlauf als seronegative Patienten zeigen (1), erhielten nur knapp 5 % im ersten Erkrankungsjahr und 10,5 % in den gesamten ersten drei Erkrankungsjahren eine Verordnung von bDMARDs. Dass mit Dauer der Erkrankung die Verordnungshäufigkeit von bDMARDs zunimmt (bei abnehmender Versorgungsprävalenz von csDMARDs),

lässt die vorliegende Arbeit ebenfalls erkennen. Somit ist eine deutlich höhere bDMARD-Verordnungshäufigkeit in der Gruppe prävalenter Patienten zu erwarten. Weiterhin ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken, dass Patienten im frühen Stadium der RA meist gut auf csDMARDs ansprechen. Da eine frühzeitige Diagnosestellung samt Therapie mit csDMARDs in den Leitlinien verankert ist, scheint somit der Einsatz von Biologika in den ersten Erkrankungsjahren nur in Ausnahmefällen erforderlich.

In Einklang mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (8, 11) war der Wirkstoff Methotrexat mit großem Abstand das am häufigsten eingesetzte csDMARD. In der Gruppe der Biologika waren Adalimumab und Etanercept die meist eingesetzten Wirkstoffe. Dieser Befund erscheint plausibel, da es sich bei beiden Substanzen um etablierte Wirkstoffe mit bekannten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen handelt und sie zudem auch als Monotherapie zugelassen sind, wenn Methotrexat nicht einsetzbar ist (11). Lange Zeit galten Biologika aus der Gruppe der TNF-alpha Inhibitoren, zu der Adalimumab und Etanercept gehören, als Mittel der Wahl, wenn eine Therapie mit Biologika initiiert werden sollte. In der aktuellen Leitlinie (8, 11) gibt es keine spezifische Empfehlung mehr, da auch Substanzen mit anderen Wirkmechanismen (z. B. die jüngeren Wirkstoffe Abatacept als T-Lymphozyten-Hemmer oder Tocilizumab als Interleukin-Blocker) eine ähnliche Wirksamkeit gezeigt haben.

Unsere Untersuchung weist auf eine Disparität in der Versorgung inzidenter RA-Patienten mit DMARDs nach Alter hin. In Bezug auf csDMARDs zeigte sich bei <35-Jährigen eine 1,25-mal höhere Versorgungsprävalenz als bei ≥65-Jährigen, während die Älteren eine im selben Maße höhere Glukokortikoid-Verordnung aufwiesen, welches auf einen Substitutionseffekt hinweist. Mit Blick auf bDMARDs erhielten junge Patienten (<35 Jahre) 9-mal häufiger eine Verordnung als ältere (≥65 Jahre). Diese Diskrepanz blieb auch im multivariablen logistischen Regressionsmodell bestehen. Eine inverse Beziehung zwischen Alter und der Versorgungsprävalenz von csDMARDs sowie bDMARDs wurde bereits in anderen Studien berichtet (18, 27–30). Da die Behandlung mit DMARDs gemeinhin als aggressive Therapie eingeschätzt wird, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei älteren inzidenten RA-Patienten möglicherweise vorsichtiger agiert wird als bei jenen, die bereits in jungen Jahren erkranken (28). Da der Großteil der inzidenten Patienten ein mittleres bzw. höheres Alter

aufweist, könnte somit eine bedeutsame Anzahl älterer Patienten medikamentös nicht adäquat versorgt sein. Zwar lag in der vorliegenden Studie keine Information zur Krankheitsaktivität vor, jedoch erscheint es angesichts der Dimension der beobachteten Unterschiede unwahrscheinlich, dass die Diskrepanz allein durch eine systematisch unterschiedliche Krankheitsaktivität zwischen älteren und jüngeren Patienten erklärt wird. In einer US-amerikanischen Studie wurden Disparitäten in der Versorgungsprävalenz von bDMARDs nach Alter zudem trotz gleichen Schweregrads, gleicher Krankheitsdauer und -aktivität beobachtet (28). Auch in der spezialisierten Versorgung der Regionalen Kooperativen Rheumazentren wiesen <65-jährige Patienten mit 31 % im Jahr 2011 eine deutlich höhere Versorgungsprävalenz von bDMARDs auf als ≥65-Jährige mit 19 % (27). Auch hier war die Krankheitsaktivität vergleichbar, die Krankheitsdauer lag bei den ≥65-Jährigen jedoch etwas höher als bei den <65-Jährigen. Im Gegensatz zu csDMARDs, die oral eingenommen werden können, erfolgt die Applikation von bDMARDs subkutan. In einer Studie aus Großbritannien wurde beobachtet, dass die Wahl des Medikaments von der Art der Administration abhängt und dass junge Patienten eine größere Zuversicht mit Blick auf die subkutane Applikation zeigen als ältere Patienten (31). Weitere Studien sind notwendig, um die Ursachen, die dieser potenziell ungleichen, altersabhängigen medikamentösen Versorgung mit DMARDs zugrunde liegen, zu beleuchten. Forschungsgegenstand könnte u. a. die Untersuchung der Einstellung gegenüber einer aggressiven Ersttherapie mit DMARDs bei früher RA sein, insbesondere bei älteren Patienten.

Gemäß der Leitlinien gibt es keine Unterschiede in den Empfehlungen zur initialen DMARD-Strategie nach RA-Subtyp (6, 11). Lediglich nach Versagen der ersten DMARD-Strategie sollten seropositive Patienten direkt auf ein bDMARD in Kombination mit einem csDMARD umsteigen, wohingegen seronegative Patienten zunächst eine Kombinationstherapie aus zwei csDMARDs erhalten sollen. Die vorliegende Analyse offenbarte jedoch, dass Patienten mit seronegativer RA auffallend seltener mit DMARDs versorgt wurden als Patienten mit seropositiver RA. Unsere deutschlandweite Studie unterstreicht damit die Ergebnisse eines Bevölkerungssurveys, der beobachtete, dass seronegative Patienten bei vorhandener Krankheitsaktivität in Bezug auf DMARDs unterversorgt waren (32). Zwar zeigen seronegative Patienten im Allgemeinen einen milderen Krankheitsverlauf, allerdings

ergab eine Auswertung der Kerndokumentation Rheuma (16), dass auch sie eine hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität erleben und gleichermaßen Schmerzmittel erhalten (17). Auch in der vorliegenden Arbeit war die Versorgungsprävalenz von NSAR bei seropositiven und seronegativen Patienten nahezu gleich hoch. Der Anteil seronegativer Patienten lag in unserer Studie deutlich höher als in der Kerndokumentation (28 %) oder der Früharthritis-Kohorte (52 %) (17, 33), war aber vergleichbar zur populationsbasierten Studie von Albrecht et al. (74 %) (18). Dieser Befund impliziert, dass seronegative RA-Patienten in Kollektiven der spezialisierten Versorgung unterrepräsentiert sein könnten. Das genaue Verhältnis von seropositiver zu seronegativer RA ist derzeit unbekannt und große populationsbasierte Studien – wie die Nationale Kohorte – könnten dazu beitragen, anhand klinischer Parameter eine valide Schätzung für die Verteilung der RA-Subtypen in der Allgemeinbevölkerung zu ermöglichen.

Auf Ebene der Bundesländer offenbarte die aktuelle Untersuchung eine flächendeckend überwiegend homogene Versorgung mit DMARDs. Auffallend waren lediglich die konsistent höhere Versorgungsprävalenz in den nördlichen Bundesländern (Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein, Hamburg und Bremen) und die im Vergleich dazu sehr niedrigere Versorgungsprävalenz in Thüringen. Die zugrunde liegenden Ursachen für diese Diskrepanz zwischen den beobachteten Extremwerten sind derzeit unklar. Für eine detailliertere Erforschung erscheint eine kleinräumigere Betrachtung notwendig, z. B. auf Ebene der Kreise und kreisfreien Städte. Nur so können auch Variationen, die höchstwahrscheinlich innerhalb der stark aggregierten Daten auf Bundeslandebene existiert, berücksichtigt und eine potenzielle Fehlversorgung auf kleinräumiger Ebene identifiziert sowie gezielte Maßnahmen zu ihrer Verringerung eingeleitet werden.

Auffallend war der Befund, dass ein erheblicher Anteil der bDMARD-Verordnungen (12 %) über die lebenslange Arztnummer keiner Arztgruppe zugeordnet werden konnte. Diese Verordnungen wurden mit hoher Wahrscheinlichkeit von Ärzten aus Hochschulambulanzen ausgestellt und entstammen somit der spezialisierten Versorgung. Unterstrichen wird diese Hypothese von der vergleichsweise hohen bDMARD-Verordnungsprävalenz bei jenen Patienten, die ausschließlich von Ärzten aus den übrigen Fachgruppen Verordnungen erhalten haben. Mit insgesamt 7 % der inzidenten Patienten handelt es

sich hierbei zwar um eine sehr kleine Gruppe, aber die bDMARD-Verordnungsprävalenz war vergleichbar mit der von Patienten, die gemeinsam von Hausärzten und Rheumatologen behandelt wurden. In dieser Gruppe stammen 46 % der bDMARD-Verordnungen von Ärzten, die keiner Arztgruppe zugeordnet werden konnten (Ergebnisse nicht dargestellt). Da Ärzte in Hochschulambulanzen gemäß „Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 75 Absatz 7 SGB V zur Vergabe der Arzt-, Betriebsstätten- sowie der Praxisnetznummern“ lediglich eine Betriebsstättennummer, aber keine LANR erhalten, können die Verordnungen nicht eindeutig einer einzelnen Arztgruppe zugeordnet werden.

In der Untersuchung fiel insbesondere Hamburg durch eine deutlich abweichende Beteiligung der Arztgruppen bei der DMARD-Verordnung auf. Im Vergleich zu den anderen KVen wurde in Hamburg ein erheblicher Teil der DMARD-Verordnungen durch Hausärzte und hausärztliche Internisten sowie Fachinternisten (ohne Rheumatologen) und Orthopäden ausgestellt, während Rheumatologen kaum eine Rolle spielten. Diese Diskrepanz in der Bedeutung der verordnenden Arztgruppen ist wahrscheinlich auf strukturelle Unterschiede zurückzuführen. Neben Hausärzten, die in Hamburg vorwiegend die Basistherapie bei RA verantworten, gibt es hier Fachinternisten und Orthopäden, die mit rheumatologischem Schwerpunkt, aber ohne offizielle Facharzt- bzw. Zusatzbezeichnung einer Ärztekammer arbeiten. Diese Schwerpunkttätigkeit lässt sich in den Arzneiverordnungsdaten jedoch nicht anhand der LANR ableiten und die Ärzte werden nach ihrer ursprünglichen Facharztbezeichnung gruppiert. Dass dennoch eine spezialisierte Behandlung stattfindet, wird durch die in Hamburg vergleichsweise hohe Versorgungsprävalenz von DMARDs gesamt wie auch bDMARDs unterstützt.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist das populationsbasierte Design sowie die große Datenbasis, die eine Vollerhebung aller GKV-Versicherten, die im Betrachtungszeitraum die vertragsärztliche Versorgung in Anspruch genommen haben, umfasst. Damit vermochte die aktuelle Untersuchung, die Realität der Versorgung inzidenter RA-Patienten außerhalb spezialisierter Versorgungssettings deutschlandweit abzubilden. Wie bei allen Studien auf Basis von Abrechnungsdaten war es nicht möglich, die RA-Diagnose klinisch zu validieren oder den Schweregrad anhand klinischer Parameter zu bestimmen. Da der Datenkörper keine Information zu konservativen Behandlungsmethoden

wie Physio- oder Ergotherapie enthält, konnte die Bedeutung dieser Therapiemaßnahmen bei Patienten mit inzidenter RA nicht untersucht werden. Bei einem Teil der Patienten ohne DMARD-Verordnung könnten diese konservativen Behandlungsmethoden jedoch zunächst die Therapie der Wahl gewesen sein, wenn in Einklang mit der Leitlinie (11) zunächst keine DMARD-Verordnung notwendig war. Die strenge Falldefinition, die in der vorliegenden Arbeit zur Identifikation inzidenter Patienten verwendet wurde, kann als Qualitätssicherung betrachtet werden, um dem Risiko einer Überschätzung der Inzidenz durch falsch positive Diagnosecodierung bestmöglich zu begegnen (Ausschluss z. B. einmaliger Arbeitshypothesen bei der Diagnose RA). Bei unserer Klassifikation in seropositive und seronegative RA basierend auf der Diagnosecodierung handelt es sich um eine Annäherung an die Versorgungsrealität. Bislang gibt es keine Untersuchungen zur Diagnosequalität hinsichtlich der RA-Subtypen und es bleibt unklar, wie akkurat die Unterscheidung in seropositive und seronegative RA allein anhand der Kodierung erfolgen kann (17).

### Schlussfolgerungen

Der frühzeitige Beginn einer DMARD-Therapie ist bei Patienten mit neu diagnostizierter RA für die langfristige Prognose von entscheidender Bedeutung und zentraler Bestandteil einer leitliniengerechten RA-Therapie. Die vorliegende Studie zeigt allerdings, dass nicht einmal die Hälfte aller inzidenten RA-Patienten im ersten Erkrankungsjahr eine DMARD-Verordnung erhält. Die gemeinsame hausärztliche und fachärztlich-rheumatologische Betreuung von RA-Patienten scheint sich positiv auf die Verordnungshäufigkeit von DMARDs auszuwirken. Weitere Studien sind notwendig, um die Ursachen für die Unterschiede in der Versorgung mit DMARDs zwischen den Altersgruppen zu beleuchten.



## Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388 (10055): 2023–38.
2. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J: Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08. Berlin 2017. 2017. <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85> (last accessed on 20 April 2018).
3. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I: One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (3): 368–78.
4. Upchurch KS, Kay J: Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 Suppl 6: 28–36.
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (4): 631–7.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (6): 960–77.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 964–75.
8. Wollenhaupt J, Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U: The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis: differences compared to the European standpoint. *Z Rheumatol* 2013; 72 (1): 6–9.
9. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al.: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (5): 625–39.
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al.: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (1): 1–25.
11. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012. [https://dgrh.de/dam/jcr:f887ba34-f7fc-4a6f-bf55-dde42aacb25c/leitlinie\\_s1\\_medikamentoes\\_therapie\\_ra.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:f887ba34-f7fc-4a6f-bf55-dde42aacb25c/leitlinie_s1_medikamentoes_therapie_ra.pdf) (last accessed on 20 April 2018).
12. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al.: Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 16–22.
13. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al.: Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (1): 53–7.
14. Bonafede MMK, Fox KM, Johnson BH, Watson C, Gandra SR: Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study. *Clin Ther* 2012; 34 (2): 457–67.
15. Edwards CJ, Campbell J, van Staa T, Arden NK: Regional and temporal variation in the treatment of rheumatoid arthritis across the UK: a descriptive register-based cohort study. *BMJ Open* 2012; 2 (6): e001603.
16. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: Erwachsenen Kerndokumentation. <https://dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/Versorgungsforschung/Erwachsenen-Kerndokumentation.html> (last accessed on 20 April 2018).
17. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, et al.: [Medical treatment of rheumatoid arthritis in 2014: Current data from the German Collaborative Arthritis Centers]. *Z Rheumatol* 2017; 76 (1): 50–7.

18. Albrecht K, Luque Ramos A, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A: [Outpatient care and disease burden of rheumatoid arthritis: Results of a linkage of claims data and a survey of insured persons]. *Z Rheumatol* 2018; 77 (2): 102–12.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach §75 Absatz 7 SGB V zur Vergabe der Arzt-, Betriebsstätten- sowie der Praxisnetznummern. 2017. [http://www.kbv.de/media/sp/Arztnummern\\_Richtlinie.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Arztnummern_Richtlinie.pdf) (last accessed on 02. Mai 2018).
20. Sommet N, Morselli D: Keep Calm and Learn Multilevel Logistic Modeling: A Simplified Three-Step Procedure Using Stata, R, Mplus, and SPSS. *International Review of Social Psychology* 2017; 30 (1): 203–2018.
21. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, et al.: Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2011. [http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/060-0021\\_S3\\_Management\\_fr%C3%BCher\\_rheumatoide\\_Arthritis\\_2011-10.pdf](http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/060-0021_S3_Management_fr%C3%BCher_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf) (last accessed on 20 April 2018).
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9): 2569–81.
23. Lacaille D, Anis AH, Guh DP, Esdaile JM: Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum* 2005; 53 (2): 241–8.
24. Schmajuk G, Schneeweiss S, Katz JN, et al.: Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (6): 928–34.
25. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, et al.: Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016. *Z Rheumatol* 2017; 76 (3): 195–207.
26. Bukhari MaS, Wiles NJ, Lunt M, et al.: Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (1): 46–53.
27. Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, et al.: Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (4): 738–45.
28. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A: Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (9): 1226–9.
29. Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, Fang G, Maciejewski ML, Farley JF: Predictors of treatment initiation with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20 (11): 1110–20.
30. Chu L-H, Portugal C, Kawatkar AA, Stohl W, Nichol MB: Racial/ethnic differences in the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs among California Medicaid rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65 (2): 299–303.
31. Chilton F, Collett RA: Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2008; 6 (1): 1–14.
32. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, et al.: Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population—results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (6): 650–7.
33. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A: [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol* 2016; 75 (1): 90–6.