

"Zur Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis von der Jugend bis ins hohe Alter – Analysen auf Basis eines Linkage von Abrechnungsund Befragungsdaten"

Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg zur Erlangung des Grades und Titels eines

Doktors der Gesundheitswissenschaften Dr. rer. medic.

vorgelegte Dissertation

von Herrn Andres Luque Ramos, geboren am 08.04.1990 in Velbert

Erstbetreuer: Prof. Dr. P.H. Falk Hoffmann

Gutachter: Prof. Dr. med. Djordje Lazovic

Prof. Dr. med. Hajo Zeeb

Tag der Disputation: 21.01.2019

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
Zusammenfassung Summary	
1. Einführung	
2. Theoretischer Hintergrund	
2.1 Medizinischer Hintergrund zur rheumatoiden Arthritis	4
2.1.1 Definition und Epidemiologie	4
2.1.2 Symptomatik	5
2.1.3 Therapie	6
2.1.4 Versorgungsstrukturen	8
2.1.5 Prognosen	9
2.1.6 Komorbidität	9
2.1.7 Exkurs zur juvenilen idiopathischen Arthritis	10
2.2 Methodischer Hintergrund zur Versorgungsforschung	10
2.2.1 Stand der Versorgungsforschung in Deutschland	10
2.2.2 Datenquellen der Versorgungsforschung	12
2.2.2.1 Primärdaten	12
2.2.2.2 Sekundärdaten	13
2.2.2.3 Datenlinkage	15
2.2.3 Rheumatologische Versorgungforschung	16
2.2.3.1 Kerndokumentation	16
2.2.3.2 PROCLAIR	19
3. Ziele und Fragestellungen	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain	
DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis	24
4.2 Ambulante Versorgung und Krankheitslast der	
rheumatoiden Arthritis - Eine Analyse von Abrechnungsdaten	
und einer Patientenbefragung	25
4.3 Influenza and pneumococcal vaccination in patients with	
rheumatoid arthritis in comparison with age- and sex-	
matched controls: results of a claims data analysis	26

4.4 Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their
association with patient-reported outcomes: results of claims data
linked to a questionnaire survey28
4.5 Rheumatologic care of nursing home residents with
rheumatoid arthritis – a comparison of the year before
and after nursing home admission30
5. Diskussion
5.1 Einordnung der Forschungsergebnisse
5.1.1 Identifikation der rheumatoiden Arthritis32
5.1.2 Versorgung jugendlicher Patienten33
5.1.3 Versorgung erwachsener Patienten
5.1.4 Versorgung hochaltriger Patienten37
5.2 Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern38
5.3 Stärken und Schwächen42
5.3.1 Schwächen42
5.3.2 Stärken43
6. Schlussfolgerungen44
7. Literaturverzeichnis
8. Anhang
8.1 Erklärungl
8.2 PublikationslisteII
8.3 LebenslaufVII

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Throughput Modell der Versorgungsforschung	11
Abbildung 2: Informationen in Abrechnungsdaten	14
Abbildung 3: Überblick zu verschiedenen Studienpopulationen in PROCLAIR	21
Abbildung 4: Flow Chart zu Diagnose und Therapie der juvenilen idiopathischen Artritis im Übergang von Jugendlichen zu jungen Erwachsenen	25
Abbildung 5: Pneumokokkenimpfquoten (blaue Grafiken) und	
Pneumonieprävalenzen (rote Grafiken) bei Versicherten mit rheumatoider	
Arthritis (links) und Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis (rechts)	27

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis nach         der American Rheumatism Association ARA	6
Tabelle 2: Datenbestand in der Kerndokumentation	17
Tabelle 3: Überblick über Abrechnungs- und Befragungsdaten	22
Tabelle 4: Medikamentöse Versorgung in der Stichprobe der antwortenden         Befragten mit rheumatoider Arthritis	26
Tabelle 5: Einfluss der Komorbidität auf die Krankheitsaktivität	29
Tabelle 6: Vergleich der Versorgung der Versicherten mit rheumatoider Arthritis         im Jahr vor und nach Heimaufnahme	31
Tabelle 7: Response der Patientenbefragung in den zwölf Strata nach Alter,         Geschlecht und Subtyp der rheumatoiden Arthritis	39
Tabelle 8: Vergleich der Responder und Non-Responder der Befragung         in PROCLAIR	40

#### Abkürzungsverzeichnis

AGENS Arbeitsgemeinschaft zur Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten

ARA American Rheumatism Association

**BiKeR** Biologika in der Kinderrheumatologie

**DMARD** Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug

**bDMARD** Biologische DMARD

**cDMARD** Konventionelle DMARD

**DGEpi** Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie

**DGRh** Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

**DRFZ** Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

**EULAR** European League Against Rheumatism

**FFbH** Funktionsfragebogen Hannover

**GKV** Gesetzliche Krankenversicherung

ICD International Statistical Classification of Diseases and Health

**Related Problems** 

**JuMBO** Juvenile Arthritis-Methotrexate-Biologics Longterm Observation

OR Odds Ratio

**PROCLAIR** Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health

Services Research in Rheumatology

**RABBIT** Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie

#### Zusammenfassung

#### Hintergrund

Die Versorgung von Betroffenen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, steht seit mehreren Jahrzehnten im Blickpunkt der Wissenschaft und hat sich in diesem Zeitraum erheblich verbessert. Dennoch ist die Versorgung bisher nahezu ausschließlich an Patienten in rheumatologisch fachärztlicher Versorgung untersucht worden. Über Patienten, die sich nicht in fachärztlicher Behandlung befinden (ungefähr 40%), ist hingegen wenig bekannt. Ziel des Forschungsverbundes PROCLAIR (Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health Services Research in Rheumatology) war es, die Routineversorgung aller Patienten mit rheumatoider Arthritis, unabhängig des Facharztzugangs, abzubilden.

#### <u>Methodik</u>

Abrechnungsdaten der BARMER GEK (mittlerweile in BARMER umbenannt) von über acht Millionen Versicherten standen hierfür zur Verfügung, sodass Analysen zur Versorgung von Versicherten mit rheumatoider Arthritis in einem großen Kollektiv durchgeführt werden konnten. Die Aussagekraft solcher Studienergebnisse ist allerdings häufig durch die fehlende Möglichkeit der Diagnosevalidierung und den Mangel an klinisch relevanten Angaben in Abrechnungsdaten eingeschränkt. Um entsprechende patientenberichtete Daten zu einem Teil der Versicherten zu ergänzen, wurde eine alters-, geschlechts- und diagnosestratifizierte Zufallsstichprobe gezogen, deren Versicherte einen sechsseitigen Fragebogen zur Diagnosevalidierung, Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkung im Alltag erhielten. Durch ein Linkage der Abrechnungs- und Befragungsdaten standen für diese Subpopulation umfangreiche administrative, klinische und patientenberichtete Daten zu Auswertungszwecken zur Verfügung.

#### **Ergebnisse**

Auch wenn bereits einige strukturierte Bemühungen zur Transition, also dem Übergang von der pädiatrischen Versorgung in die Erwachsenversorgung, initiiert wurden, zeigte sich in der Studie zur Transition bei Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis eine erhebliche Schnittstellenproblematik mit Optimierungsbedarf. Von 16-Jährigen mit juveniler idiopathischer Arthritis erreichte nur

ein Drittel die fachärztliche Erwachsenenversorgung, die sich als Prädiktor für eine antirheumatische Therapie erwies. In der Studie zur Impfung bei Versicherten mit rheumatoider Arthritis wurden erwachsene Patienten entsprechend ihres erhöhten Risikoprofils häufiger gegen Influenza und Pneumokokken geimpft als alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis. Allerdings variierten die Impfquoten in den Bundesländern entsprechend der allgemein bekannten Muster erheblich und lagen in den meisten Regionen Deutschlands weit unter den empfohlenen Raten. In den Studien zur Versorgung und zur Komorbidität bei rheumatoider Arthritis nahm der Anteil rheumatologisch betreuter Patienten mit steigendem Alter ebenso ab wie die medikamentöse Versorgung. Unabhängig vom Alter sank der Anteil rheumatologisch versorgter Patienten allerdings auch bei zunehmender Komorbidität, obwohl die Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis zunahm. Dass nicht nur Alter und Komorbidität, sondern auch die Mobilität der Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Versorgung nimmt, ließ sich in der weiteren Verschlechterung der fachärztlichen Versorgung und antirheumatischen Medikation nach der Aufnahme in eine vollstationäre Pflegeeinrichtung feststellen. Verglichen mit dem Jahr vor der Aufnahme halbierte sich der ohnehin niedrige Anteil fachärztlich betreuter Patienten im Jahr nach der Aufnahme.

#### Schlussfolgerung

Die mittlere Krankheitsaktivität sowie der Grad der Funktionseinschränkung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis haben in den letzten Jahrzehnten abgenommen. Dennoch gibt es noch immer ein erhebliches Verbesserungspotential in der Routineversorgung. Eine Erhöhung der aktuell zu niedrigen Zahl niedergelassener Rheumatologen würde die Versorgung verbessern, aber nicht die grundsätzlichen Herausforderungen verändern. Während die Transition vermehrt Beachtung finden muss, darf auch die Frage, wie die Versorgung älterer und immobiler Patienten mit rheumatoider Arthritis verbessert werden kann, nicht länger unbeantwortet bleiben. Die Gründe für eine fehlende fachärztliche Versorgung sind ebenso zu identifizieren wie Patientengruppen, die bei knappen Ressourcen besonders von einer fachärztlichen Betreuung profitieren.

#### **Summary**

#### Background

The care of patients with inflammatory rheumatic diseases, like rheumatoid arthritis, is in focus of medical sciences since some decades and improved much in this period. However, treatment of rheumatoid arthritis was mainly examined in patients with specialized rheumatologic care. Data on care of patients without specialized care (approximately 40% of all patients with rheumatoid arthritis) are rare. The aim of PROCLAIR (Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health Services Research in Rheumatology) was to study the routine care of all patients with rheumatoid arthritis (independent of care by specialized physicians).

#### Methods

Claims data of the German statutory health insurance fund BARMER GEK (meanwhile renamed in BARMER) with more than eight million insurants were available for the analysis of health care of rheumatoid arthritis. Analyses of claims data are limited due to missing of the possibility to validate diagnoses and missing clinical parameters. An age-, sex- and diagnosis-stratified random sample was drawn from all insurants with rheumatoid arthritis to add patient-reported outcomes to a subpopulation in PROCLAIR. Insurants of that sample was sent a questionnaire with six pages on validity of diagnosis, disease activity and functional capacity in daily life. A linkage of claims data and survey data allowed extensive analyses of administrative, clinical and patient-reported information.

#### Results

Some structured programmes on transition (shift between pediatric and adult medicine) had been established. However, the study on transition of young adults with juvenile idiopathic arthritis identified barriers between both segments and potential for optimizing. Only one third of 16 years old insurants with juvenile idiopathic arthritis reached the specialized adult medicine that was highly associated with anti-rheumatic therapy. According to their elevated risk, insurants with rheumatoid arthritis were more frequently vaccinated against influenza and pneumococcal pneumonia than age- and sex-matched controls without rheumatoid arthritis. However, vaccination rates varied between the federal states of Germany according to the general known vaccination trends and reached not the

recommended level. Both the study on care of rheumatoid arthritis and the study on comorbidity identified a decreasing proportion of patients in rheumatologic care and with anti-rheumatic medication with increasing age. Independently of increasing age, the proportion of patients in rheumatologic care also decreased with increasing number of comorbidities, although the disease activity of rheumatoid arthritis increased. Not only age and comorbidity, but also the mobility of the patients influenced the care. The study on care of nursing home residents with rheumatoid arthritis observed decreasing rates of patients in rheumatologic care and with anti-rheumatic medication after the admission to a nursing home. Compared to the year before admission, the low proportion of old patients in rheumatologic care decreased by 50% in the year after admission.

#### **Conclusion**

The mean disease activity and the loss of functional capacity in patients with rheumatoid arthritis decreased in the last decades. However, there is still potential for optimizing the routine care. An increase of established rheumatologists would improve health care, but would not change the elementary challenges. A structured transition is necessary for a continuous and good care, but concepts on care of older and immoveable patients had to be created as well. Reasons for the missing of specialized care and subgroups that benefit especially from specialized care had to be identified.

#### 1. Einführung

Entstanden ist diese Arbeit im Rahmen eines vierjährigen Forschungsprojekts, das sich methodisch mit der Verknüpfung verschiedener Datenquellen zur Versorgungsforschung beschäftigt hat. Inhaltlicher Schwerpunkt war die Versorgung von muskuloskelettalen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis und der Arthrose des Hüft- und Kniegelenks, wobei die rheumatoide Arthritis im Fokus dieser Dissertation steht. Es handelt sich hierbei um eine kumulative Dissertation, sodass fünf Einzelarbeiten Bestandteil der Promotionsleistung sind. Ziel dieses Rahmenpapieres ist es, die Einzelstudien in einen übergeordneten Zusammenhang zu bringen und die zentralen methodischen Herausforderungen sowie die Möglichkeiten und Limitationen der verschiedenen Datenquellen zu diskutieren.

Zunächst wird im Rahmen des zweiten Kapitels in den medizinischen Hintergrund der rheumatoiden Arthritis eingeführt, indem die Pathophysiologie, die Epidemiologie, die Symptomatik und leitlinienentsprechende Therapieoptionen vorgestellt werden. Zusätzlich wird in einem methodischen Hintergrund in die noch junge Disziplin der Versorgungsforschung eingeführt. Neben der aktuellen Situation der Versorgungsforschung in Deutschland mit ihren Zielen und Methoden werden Abrechnungsdaten der Krankenkassen und Befragungen als versorgungsrelevante Datenquellen vorgestellt und entsprechend ihrer Stärken und Schwächen eingeordnet. Ein Exkurs zur rheumatologischen Versorgungsforschung mit ihren spezifischen Datenquellen schließt den Hintergrund. Im dritten Kapitel werden die Ziele und Fragestellungen sowohl dieses Rahmenpapiers als auch der Einzelstudien dargestellt. Daran anknüpfend werden im vierten Kapitel relevante Ergebnisse der Studien zusammengefasst, wobei für vertiefende Informationen auf die Veröffentlichungen verwiesen wird. Das fünfte Kapitel dieser Dissertation widmet sich der Einordnung der wichtigsten Forschungsergebnisse in die aktuelle Studienlage und der Diskussion methodischer Herausforderungen und Limitationen. Dabei geht es auch um Unterschiede in der Soziodemographie und Morbidität zwischen Personen, die an einer Befragung teilnehmen und solchen, die nicht teilnehmen. Abschließend folgen

eine Zusammenfassung der relevanten versorgungsepidemiologischen Ergebnisse und ein Überblick über Forschungsdesiderata.

Folgende Publikationen bilden gemeinsam mit dem vorliegenden Rahmenpapier die Dissertation:

- 1) Luque Ramos A, Hoffmann F, Albrecht K, Klotsche J, Zink A, Minden K. Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(2):269–75 [1].
- **2)** Albrecht K\*, Luque Ramos A\*, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A. Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis. Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung. Z Rheumatol. 2018;77(2):102-12 [2]. \*gemeinsame Erstautorenschaft
- **3)** Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Inlfuenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison to age- and sex-matched controls. Rheumatol Int. 2016; 36(9):1255-63 [3].
- **4)** Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Callhoff J, Albrecht K. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to a questionnaire survey. J Rheumatology 15.01.2019 [epub ahead of print] [4].
- **5)** Luque Ramos A, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Rheumatologic care of nursing home residents with rheumatoid arthritis a comparison of the year before and after nursing home admission. Rheumatol Int. 2017;37(12):2059–64 [5].

Darüber hinaus sind im Rahmen der bisher dreijährigen Laufzeit des Forschungsprojekts einige weitere Publikationen entstanden, die in diese Arbeit eingeflossen, aber nicht formaler Bestandteil der Dissertation sind. Dazu zählen die folgenden Arbeiten: Luque Ramos A, Hoffmann F. Kassenunterschiede bei muskuloskelettalen Erkrankungen - Ergebnisse des sozioökonomischen Panels. Z Rheumatol. 2017; 76(3):238-44 [6].

Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten - Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. Z Rheumatol. 2016; 75(8):819–27 [7].

Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis-results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(7):766–74 [8].

Callhoff J, Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Albrecht K. The Association of Low Income with Functional Status and Disease Burden in German Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Cross-sectional Questionnaire Survey Based on Claims Data. J Rheumatol. 2017;44(6):766–72 [9].

Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, Redeker I, Zink A. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. Rheumatology. 2018;57(2):329-36 [10].

Es sei darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen vermieden wurde, stets aber beide Geschlechter gemeint sind.

#### 2. Theoretischer Hintergrund

Im Rahmen des folgenden Kapitels, das sowohl den inhaltlichen, als auch methodischen Hintergrund vermittelt, wird zunächst das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis vorgestellt. Im Anschluss folgt eine Einführung in die Versorgungsforschung sowie die Vorstellung des Forschungsprojekts, in dessen Rahmen diese Dissertation entstanden ist.

# 2.1 Medizinischer Hintergrund zur rheumatoiden Arthritis 2.1.1 Definition und Epidemiologie

Von Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems, also den degenerativen Gelenkerkrankungen, Osteoporosen, entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und anderen Schmerzsyndromen, sind in Deutschland zur Zeit ca. 20 Millionen Menschen betroffen [11]. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind eine Gruppe von meist "chronisch verlaufenden Krankheiten des Immunsystems", die sich in der Regel an Bewegungsorganen manifestieren und mit Schmerzen an Gelenken sowie Bewegungseinschränkungen einhergehen [12]. Mit einer Prävalenz von ca. 2% treten sie im Vergleich zu den degenerativen Gelenkerkrankungen und der Osteoporose deutlich seltener auf [13]. Gemein ist dieser Gruppe von mehr als 100 verschiedenen Erkrankungsbildern, dass körpereigene Strukturen durch das Immunsystem angegriffen werden [12]. Innerhalb der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen lassen sich wiederum drei Obergruppen identifizieren, die Polyarthritiden (entzündliche Mehrfach-Gelenkerkrankungen), die Spondylarthritiden (entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule) sowie die Vaskulitiden und Kollagenosen (entzündliche Erkrankungen der Gefäße und des Bindegewebes) [12].

Unter den Polyarthritiden ist die rheumatoide Arthritis die häufigste entzündlich bedingte Gelenkerkrankung [14]. Abhängig von Datenbasis und Falldefinition liegt die Prävalenz zwischen 0,3% und 1,0% [7,15–17]. In Entwicklungsländern ist die Prävalenz tendenziell niedriger, wobei weltweit regionale Schwankungen zu beobachten sind [18–20]. Für Deutschland wird die Prävalenz auf 0,8% geschätzt, sodass von ungefähr 500.000 Betroffenen ausgegangen werden muss [13,21]. Da diese Schätzung jedoch im Wesentlichen auf einer Studie beruht, die im Jahr 1989

an 8.000 Personen in der Region Hannover durchgeführt wurde, kann sie nur als Anhaltspunkt dienen. Die Prävalenz ist bei Frauen knapp dreimal so hoch wie bei Männern (1,1% vs. 0,4%) [22]. In internationalen Studien zeigt sich übereinstimmend, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt, ihren Höhepunkt in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen hat und danach wieder abnimmt [7]. Die Erkrankten werden zwei Untergruppen der rheumatoiden Arthritis zugeordnet, der seropositiven und seronegativen Form. Während bei der seropositiven Form (ca. zwei Drittel aller Betroffenen) Rheumafaktoren oder andere Antikörper im Blut vorliegen, fehlen diese bei seronegativen Patienten. Dies hat zur Folge, dass sie häufig später diagnostiziert und weniger gut versorgt werden [23].

Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist in ihrer Gesamtheit noch immer unklar. Es lässt sich von einem multifaktoriellen Geschehen ausgehen [14]. Neben einer genetischen Prädisposition, besonders bei der seropositiven Form, spielen Umweltfaktoren, wie Tabak- und Alkoholkonsum, bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis eine Rolle. Bei genetischer Prädisposition und den bekannten ungünstigen Umwelteinflüssen kann der Ausbruch der Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% vorausgesagt werden [14].

#### 2.1.2 Symptomatik

Die rheumatoide Arthritis ist vor allem durch Schmerz, Schwellung sowie weiteren Entzündungszeichen, wie Überwärmung und Rötung, an den betroffenen Gelenken gekennzeichnet [24]. Bei fortgeschrittener Krankheit kann es zur vollständigen Zerstörung des Gelenkknorpels und somit zu Funktionsverlusten und Fehlstellungen kommen [12]. Neben den am häufigsten betroffenen Gelenken der Hände (Fingergrund- und -mittelgelenke), manifestiert sich die rheumatoide Arthritis häufig an Hüft-, Knie-, Sprung- und Zehengelenken [12,14]. Durch die chronische inflammatorische Aktivität kann es darüber hinaus zu Allgemeinsymptomen, wie Müdigkeit und Schwäche, kommen [12]. Die zunehmenden Beschwerden können in ihrer Gesamtheit zur Beeinträchtigung der sozialen und finanziellen Eigenständigkeit führen [25].

Auf Grund der Vielzahl an entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern und der schwierigen Differenzierung zwischen ihnen kann sich zur Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis an den Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association (ARA) orientiert werden [26,27]. Sofern mindestens vier der sieben, in Tabelle 1 dargestellten, Kriterien erfüllt sind, lässt sich relativ sicher von einer rheumatoiden Arthritis ausgehen [12,26]. Diese Kriterien werden den Prävalenzschätzungen zu Grunde gelegt und häufig als Definition in versorgungsepidemiologischen Studien gewählt. Da eine initiale antirheumatische Therapie in der Frühphase für die Langzeitprognose der Erkrankung von hoher Bedeutung ist, ist eine frühe Diagnosestellung wichtig. Die Kriterien der ARA wurden daher für die Identifizierung der frühen rheumatoiden Arthritis so angepasst, dass ein Therapieversuch frühzeitiger erfolgen kann [27].

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis nach der American Rheumatism Association ARA

Kriterium	Symptome
1	Morgensteifigkeit der Gelenke von mehr als einer Stunde Dauer
2	Arthritis an mehr als drei Gelenken
3	Arthritis an Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenken
4	Symmetrische Gelenkentzündungen
5	Subkutane Knoten
6	Nachweis des Rheumafaktors im Blutserum
7	Typische Veränderungen an den Händen im Röntgenbild

#### 2.1.3 Therapie

In der initialen Erkrankungsphase schreitet die Gelenkdestruktion am stärksten voran, lässt sich aber durch eine spezifische antirheumatische Therapie eindämmen [25,28]. Die Erreichung hoher Remissionsraten bei initialer Therapie und die schlechtere Prognose bei verspätetem Therapiebeginn haben zur Veränderung der Kriterien zur Identifikation der frühen rheumatoiden Arthritis geführt [29,30]. Diese geht zwar mit einem erhöhten Risiko für Fehldiagnosen einher, erscheint im Hinblick auf den Schweregrad der rheumatoiden Arthritis und die Therapieerfolge in der Frühphase aber als akzeptabel [31].

Auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) verfolgt einen Therapiebeginn innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Symptome [25]. Als Therapieziel bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gilt die vollständige Remission beziehungsweise bei bereits länger andauernder Erkrankung eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität [25]. Historisch kam den Glukokortikoiden sowie den nicht-steroidalen Antirheumatika in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine zentrale Bedeutung zu. Heute treten diseasemodifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (konventionelle DMARDs (cDMARDs) und biologische DMARDs (bDMARDs)) in den Vordergrund [14,32]. Diese Wirkstoffe setzen sich vor allem durch ihre immunsuppressive Wirkung und hohe Verweildauer im menschlichen Körper von den nicht-steroidalen Antirheumatika ab. Trotz der großen Therapieerfolge in der Rheumatologie und anderen Fachgebieten, wie der Gastroenterologie (beispielsweise in der Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen), gehen DMARDs mit einem Spektrum an Nebenwirkungen einher, die die Compliance des Patienten beeinträchtigen können [33].

In Anlehnung an die Leitlinien der European League Against Rheumatism (EULAR) sind von der DGRh die Empfehlungen zum Therapiealgorithmus 2012 und zuletzt 2018 aktualisiert worden [31]. Es wird initial eine cDMARD Monotherapie (mit Methotrexat - Leflunomid oder Sulfasalazin als Alternativen) in Kombination mit einem Glukokortikoid (Prednisolon) für die Dauer von sechs Wochen empfohlen. Sofern nach sechs Wochen Behandlungsdauer keine ausreichende Minderung der Krankheitsaktivität eingetreten ist, kann die Methotrexatdosis auf bis zu 25 mg gesteigert werden. Sollte durch eine insgesamt zwölfwöchige Monotherapie kein Therapieansprechen erreicht werden, kann für weitere zwölf Wochen eine klassische cDMARD Kombinationstherapie (zum Beispiel Methotrexat mit Leflunomid oder Methotrexat mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin) angewendet werden. Falls nach der zwölfwöchigen Monotherapie eine hohe Krankheitsaktivität beziehungsweise ungünstige Prognosefaktoren vorliegen, kann anstelle einer Kombinationstherapie bereits eine bDMARD Verordnung erfolgen. Ansonsten hat sich diese Therapiestufe erst nach frustraner Kombinationstherapie über 24 Wochen als Standard etabliert.

#### 2.1.4 Versorgungsstrukturen

Die Versorgung der Patienten mit rheumatoider Arthritis erfolgt hauptsächlich im ambulanten Sektor, während die Behandlung noch vor wenigen Jahrzehnten zu einem beträchtlichen Teil stationär stattfand. Im Jahr 2006 wurden je nach Bundesland zwischen 9 und 132 rheumatologische Betten pro einer Million Einwohner vorgehalten [34]. Unter Berücksichtigung aktueller Entwicklungen hielt die DGRh im Jahr 2016 eine Zahl von 50 akutstationären Betten pro einer Million Einwohner für bedarfsgerecht [35]. Als Indikationen für eine akutstationäre Behandlung gelten aktuell unter anderem ambulant nicht kontrollierbare Erkrankungsschübe sowie Organ- und Therapiekomplikationen [36].

Obwohl die DGRh den internistischen Rheumatologen in ihren Leitlinien als ersten Ansprechpartner für die ambulante fachärztliche Versorgung der rheumatoiden Arthritis benennt und in der Regel nur dieser über die nötige Erfahrung in der Therapie mit DMARDs verfügt, werden aktuell nur ca. 60% der Patienten von einem Rheumatologen betreut [2,35,37]. Dies ist auch dadurch bedingt, dass für eine bedarfsgerechte Versorgung in Deutschland laut der DGRh 1.350 Rheumatologen notwendig wären, aktuell allerdings nur 776 tätig sind [35]. Durch dieses Defizit sind nicht nur die Wartezeiten erheblich, sondern auch die Anfahrtswege für die Patienten nicht zu unterschätzen. Neben der Umsetzung der geforderten Zahl an internistischen Rheumatologen hält die DGRh als Voraussetzung einer qualitativ hochwertigen Versorgung die Stärkung eines Basiswissens zu rheumatologischen Erkrankungsbildern bei primär besuchten Ärzten (häufig Hausärzte oder Orthopäden) für nötig. Nur durch den Verdacht einer rheumatischen Grunderkrankung kann zeitnah eine Diagnose gestellt und eine Therapie eingeleitet werden. In diesem Zusammenhang wird auch eine kurze Wartezeit für den Erstkontakt, beispielsweise im Rahmen von Früherkennungssprechstunden, gefordert [35]. Im Jahr 1993 dauerte es bis zum rheumatologischen Erstkontakt im Durchschnitt etwa zwei Jahre, wobei sich diese Spanne im letzten Jahrzehnt bereits auf etwa ein Jahr verkürzt hat, aber noch immer zu lang ist [38].

#### 2.1.5 Prognosen

Durch eine bessere Erreichung der rheumatologischen Versorgung auf Bevölkerungsebene sowie eine insgesamt frühere und effektivere medikamentöse Therapie hat der Anteil von Patienten mit starken Funktionseinschränkungen abgenommen [25,37,39]. Zwischen 2001 und 2011 ist in der Kerndokumentation die durchschnittliche Krankheitsaktivität bei rheumatologisch betreuten Patienten von einem mittleren Wert auf ein niedriges Niveau gesunken (Disease Activity Score-28 von 4,7 auf 3,2) [40]. Im gleichen Zeitraum ist der mittlere Funktionszustand von 61% auf 67% der vollen körperlichen Funktion gestiegen [40]. Der Anteil von Patienten mit mehr als sechs geschwollenen Gelenken ist von 43,1% (im Jahr 1997) auf 8,1% (im Jahr 2007) gesunken [41]. Zahlreiche Studien konnten Prädiktoren für starke Einschränkungen ermitteln. Unter anderem sind ein weibliches Geschlecht, die seropositive Form der rheumatoiden Arthritis und ein höheres Alter bei Diagnosestellung mit einer erhöhten Chance für schwerere Verläufe assoziiert.

#### 2.1.6 Komorbidität

Die rheumatoide Arthritis ist mit einer erhöhten Komorbidität verbunden. Neben Autoimmunerkrankungen haben besonders andere muskuloskelettale Erkrankungen, wie Arthrosen und Osteoporosen, sowie kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Prävalenz [42–46]. Zudem unterliegen Personen mit rheumatoider Arthritis bedingt durch die Krankheit selbst und die immunsuppressive Therapie einem erhöhten Risiko für Infektionen, sodass beispielsweise die Influenza- und Pneumokokkenimpfung unabhängig von anderen Impfindikationen empfohlen wird [47–49]. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der meisten Komorbiditäten. Allerdings haben auch schon jugendliche Patienten im Vergleich zu gesunden Heranwachsenden eine erhöhte Komorbidität, wobei sich diese im Wesentlichen auf andere Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen der Atemwege konzentriert. Zudem ist die rheumatoide Arthritis mit einer erhöhten Mortalität verbunden [50]. Bei einer frühzeitigen Therapie kann dies verhindert werden, sodass die Lebenserwartung kaum eingeschränkt ist. Da aber immer noch nicht alle Patienten optimal versorgt

werden, ist die rheumatoide Arthritis weiterhin mit einer leicht erhöhten Mortalität assoziiert [51,52].

#### 2.1.7 Exkurs zur juvenilen idiopathischen Arthritis

Auch wenn der Krankheitsbeginn der rheumatoiden Arthritis häufig zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr liegt, kann bereits bei Kindern eine Form der rheumatoiden Arthritis auftreten, die sogenannte juvenile idiopathische Arthritis. Sie ist charakterisiert durch die "Arthritis eines oder mehrerer Gelenke mit Beginn vor dem 16. Lebensjahr, einer Mindestdauer von sechs Wochen, unklarer Ätiologie" und den Ausschluss anderer Erkrankungen [53]. Die Prävalenz wird auf etwa 0,1% geschätzt [13,54-56]. Die Symptomatik ähnelt der rheumatoiden Arthritis, auch wenn es häufiger zu extraartikulären Manifestationen kommt. Therapeutisch gilt auch hier, dass eine frühzeitige Therapie den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen kann [53,57]. Nach zehn Erkrankungsjahren befinden sich je nach Studie 40-60% der Erkrankten in einer dauerhaften Remission. Allerdings steigt mit der Erkrankungsdauer auch die Chance für "krankheits- oder therapiebedingte Folgeschäden" [53]. Neben den grundsätzlichen therapeutischen Schwierigkeiten zeigt sich in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen eine weitere Herausforderung für die Versorgungserbringer - die Transition [58,59]. Der Übergang von der pädiatrischen Versorgung in die Erwachsenenmedizin ist, auch im Kontext der persönlichen Reifeentwicklung, besonders für chronisch Kranke komplex [58,60,61]. Da die Schnittstellenproblematik der Patientenversorgung auch in der Wissenschaft mittlerweile erkannt wurde, gibt es in der Rheumatologie eine kleine, aber zunehmende Zahl spezieller Transitionsprogramme, die eine strukturierte Überführung von der pädiatrischen in die internistische rheumatologische Versorgung verfolgen [62-66]. Dennoch kann diese Herausforderung weder national noch international als gelöst betrachtet werden [67].

# 2.2 Methodischer Hintergrund zur Versorgungsforschung

#### 2.2.1 Stand der Versorgungsforschung in Deutschland

Die Versorgungsforschung in Deutschland ist eine junge Disziplin, die sich seit den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts etablieren konnte [68]. Während die evidence-

based medicine darauf abzielt die besten verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Versorgung individueller Patienten oder Patientengruppen anzuwenden, beschreibt und evaluiert die Versorgungsforschung die Umsetzung dieser Studienergebnisse in die klinische Praxis [69]. Übergeordnetes Ziel ist, unter Beachtung der Patientenperspektive und der Wirtschaftlichkeit, eine hohe Qualität der Versorgung zu erreichen und Gesundheitssysteme zu optimieren [70].

Wie in neu entstehenden Wissenschaftsdisziplinen üblich, ist gerade zu Beginn die Abgrenzung von anderen Disziplinen und die Fassung einer einheitlichen Definition schwer, sodass häufig eine Orientierung am Ziel und dem Gegenstand der Forschung erfolgt. Mittlerweile gibt es jedoch eine Reihe von Definitionen, die ähnliche Elemente als definierende Merkmale der Versorgungsforschung sehen. Eine aktuelle Definition von Pfaff et al. beschreibt die Versorgungsforschung als "ein fachübergreifendes Forschungsgebiet, das ausgehend von der Patientensowie Populationsperspektive und vor dem Hintergrund komplexer Kontextbedingungen die Versorgungsstrukturen und -prozesse untersucht, den Outcome in der Alltagsversorgung beschreibt und komplexe Interventionen zur Verbesserung der Versorgung evaluiert" [71]. Zentrale Bestandteile der Versorgungsforschung sind also Interdisziplinarität, Patientenorientierung, die Umsetzung unter Alltagsbedingungen und die Untersuchung eines Outcomes [68].

Die Versorgungsforschung lässt sich im sogenannten Throughput Modell abbilden, das adaptiert nach Pfaff und Schrappe in Abbildung 1 dargestellt ist [72].

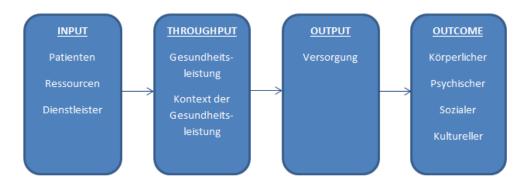


Abbildung 1: Das Throughput Modell der Versorgungsforschung

In die Gesundheitsversorgung gehen im Rahmen des so genannten "Inputs" Patienten als zu behandelnde Personen ebenso ein, wie Dienstleister als behandelnde Personen und die nötigen Ressourcen. Im Rahmen des Throughput wird die Versorgung erbracht und resultiert als Versorgungsleistung im Output. Die Versorgungsleistung führt wiederum zu einem Outcome beim Patienten, das körperlicher und psychischer Natur ist, aber ebenso das soziale und kulturelle Umfeld betreffen kann. Um die Versorgung wissenschaftlich zu untersuchen, muss definiert sein, welche Prozesse die Versorgung umfasst, sodass sich dieses Modell als sehr hilfreich erwiesen hat.

#### 2.2.2 Datenquellen der Versorgungsforschung

Zur Erfüllung des Zwecks der Versorgungsforschung stehen grundsätzlich verschiedene Datenquellen zur Verfügung. Prinzipiell lassen sie sich in Primär- und Sekundärdaten einteilen, wobei der Unterschied durch die Art der Datenerhebung begründet wird. Primärdaten sind eigens für einen definierten Forschungszweck erhoben worden. Dennoch können auch bereits bestehende Daten Informationen enthalten, die für einen Forschungszweck gut verwendbar sind. Werden bereits vorliegende Daten für einen anderen als den ursprünglichen Erhebungszweck genutzt, werden diese als Sekundärdaten bezeichnet.

#### 2.2.2.1 Primärdaten

Wie in der Einführung dieses Kapitels definiert, handelt es sich bei Primärdaten um Daten, die für einen bestimmten Forschungszweck primär erhoben wurden. Als Beispiel der Primärdatenerhebung und -nutzung im Rahmen der rheumatologischen Forschung kann auf die Kerndokumentation verwiesen werden, die in Kapitel 2.2.3.1 näher vorgestellt wird. Prinzipiell werden hier Daten zur Krankheitsaktivität und Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis über Fragebögen von den behandelnden Ärzten und den Patienten selbst erhoben. Der große Vorteil dieser Datenart liegt in der zielgerichteten Möglichkeit, Daten entsprechend der wissenschaftlichen Fragestellungen zu erheben. Je nach Forschungsdesign können jedoch auch Probleme in der Generalisierbarkeit auftreten, wenn Subpopulationen, wie beispielsweise Heimbewohner mit rheumatoider Arthritis, fehlen [73]. Besonders schwer erkrankte Rheumapatienten erinnern sich darüber hinaus tendenziell stärker an abgefragte Handlungen (in der Kerndoku-

mentation beispielsweise Nikotinkonsum oder sportliche Aktivität) als weniger schwer erkrankte Patienten (recall bias) [74]. Limitationen liegen außerdem im allgemein hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand, sodass auch unter ökonomischen Aspekten die Sekundärnutzung bereits bestehender Daten als Möglichkeit immer bedacht werden sollte und einer aufwendigen Eigenerhebung im Einzelfall vorzuziehen ist [75].

#### 2.2.2.2 Sekundärdaten

"Sekundärdaten sind Daten, die einer Auswertung über ihren originären, vorrangigen Verwendungszweck hinaus zugeführt werden" [76]. Entscheidend ist dabei die Abgrenzung zwischen dem ursprünglichen Erhebungsgrund und der späteren Verwendung [77].

Eine der wichtigsten Sekundärdatenquellen mit Gesundheitsbezug sind Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die auch als GKV-Routinedaten bezeichnet werden. Alle Leistungen, die von der GKV übernommen werden, sind in diesen Daten abgebildet. Neben persönlichen Informationen, so genannten Stammdaten (unter anderem Alter, Geschlecht und Wohnregion), stehen ambulante und stationäre Daten (unter anderem mit Datumsangaben der Behandlung, den entsprechenden Diagnosen und Prozeduren sowie den behandelnden Facharztgruppen) zur Verfügung. Ebenso liegen Daten vor, die die Versorgung mit Arzneimitteln abbilden (unter anderem Verordnungsund Abgabedatum, ATC-Code zur Identifikation des Wirkstoffs, Packungsgröße und verschreibende Facharztgruppe) (Abbildung 2). Darüber hinaus stehen grundsätzlich auch Daten der gesetzlichen Pflegeversicherung, Daten zur Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln sowie Daten zur Versorgung mit zahnärztlichen Leistungen bereit.

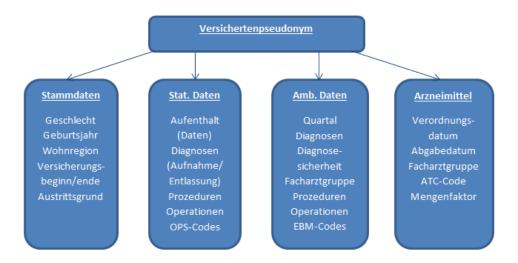


Abbildung 2: Informationen in Abrechnungsdaten

Komplementär zum Nachteil des Aufwands der Datenerhebung bei Primärdaten, liegt einer der größten Vorteile der Sekundärdaten in der aufwandsarmen (sowohl zeitlich als auch finanziell) Datenbeschaffung, da beispielsweise GKV-Routinedaten als Nebenprodukt der Abrechnung medizinischer Leistungen ohnehin anfallen. Abrechnungsdaten bieten den Vorteil einer vollständigen Erfassung aller Versicherten. Gerade seltene Erkrankungen oder schwer erkrankte beziehungsweise hochaltrige Patienten können hinsichtlich ihrer Versorgung unter Ausschluss eines Selektionsbias untersucht werden. Dadurch, dass die Daten primär zu Zwecken der Abrechnung erhoben wurden, lässt sich die Validität von Diagnosen allerdings nicht ermitteln. Durch fehlende klinische Angaben lassen sich die Diagnosen nur bedingt (z.B. durch die Verschreibung entsprechender Medikamente oder die Durchführung bestimmter Untersuchungen) plausibilisieren. Limitierend wirkt ferner die Tatsache, dass in der wissenschaftlichen Praxis nahezu immer Abrechnungsdaten einzelner Krankenkassen genutzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Krankenkassen bezüglich der Verteilung der Charakteristika ihrer Versicherten teils deutlich voneinander unterscheiden [6,78-80]. Weiterhin muss bedacht werden, dass die Daten ursprünglich zu einem anderen Zweck erhoben wurden und die Auswertungsmöglichkeiten daher beschränkt sind. Auf Grund der vielen Vorteile, die den Limitationen gegenüberstehen, nimmt die Zahl an Studien jedoch zu, die auf der Auswertung von Abrechnungsdaten basieren [81].

#### 2.2.2.3 Datenlinkage

Dadurch, dass sowohl Primärdaten als auch Sekundärdaten Limitationen unterliegen, die zum Teil komplementär erscheinen, gewinnt das Datenlinkage beider Datenarten zur Überbrückung einzelner Limitationen zunehmend an Bedeutung [73]. Die verknüpften Daten können dabei zur gegenseitigen Validierung genutzt werden [82]. Das Linkage selbst bedeutet die "Verknüpfung verschiedener Datenquellen" mit Hilfe einer eindeutigen Schlüsselvariablen, die in beiden Datensätzen vorkommt [73]. Dabei gibt es grundsätzlich die Möglichkeit verschiedenste Datensätze miteinander zu verknüpfen, so zum Beispiel Abrechnungsdaten einer Krankenkasse mit einem Krankenhausinformationssystem, Abrechnungsdaten einer Krankenkasse mit Registerdaten (z.B. Krebs- oder Herzinfarktregister), Primärdaten einer Befragung mit Abrechnungsdaten unterschiedlicher Krankenkassen oder aber Abrechnungsdaten einer Krankenkasse mit Befragungsdaten ihrer Versicherten. Im Rahmen dieser Dissertation und der zu Grunde liegenden Studie PROCLAIR (Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health Services Research in Rheumatology) wird dabei künftig vor allem auf das individuelle Linkage von personenbezogenen Sekundärdaten einer Krankenkasse mit individuellen Primärdaten der Befragung von Versicherten einer Krankenkasse eingegangen, wobei sich ein Datenlinkage grundsätzlich auch auf aggregiertem Niveau realisieren lässt.

Auf Grund der datenschutzrechtlichen Hürden ist der Aufwand für ein individuelles Linkage sehr hoch [73]. Eine weitere Limitation betrifft das Fehlen einer einheitlichen Personenkennziffer in verschiedenen Datenquellen in Deutschland. In Dänemark erhält jeder Bürger mit dauerhaftem Aufenthalt eine so genannte CPR-Nummer, sodass Informationen aus verschiedenen Registern mit verhältnismäßig geringem Aufwand verknüpft werden können [83]. Dennoch berichteten einige Studien, dass das Linkage verschiedener Quellen in Deutschland, trotz unterschiedlich stark ausgeprägter limitierender Faktoren, prinzipiell möglich ist und häufig mit einer höheren Informationsdichte und der Verknüpfung der spezifischen Vorteile der einzelnen Datenquellen einhergeht [84–89]. So zeigte sich beispielsweise bei einer der ersten Analysen eines solchen Datenlinkages bei Patienten mit endoprothetischer Hüftgelenksversorgung ein

großer Zusatznutzen im Vergleich zur alleinigen Sekundärdatennutzung [73,90]. Die in den Abrechnungsdaten der AOK identifizierten Patienten wurden ein halbes Jahr nach ihrer OP bezüglich Schmerzen und Einschränkungen im Alltag befragt. Die Erfassung der endoprothetischen Ergebnisqualität über Revisionseingriffe und wiederkehrende stationäre Aufenthalte aus den Abrechnungsdaten konnte somit um patientenberichtete Ergebnisse der Befragung ergänzt werden [91]. Auf Grund der Stärkung der Aussagefähigkeit und der Informationstiefe durch Datenlinkage und die derzeitige Förderpolitik, die diese Methodik explizit unterstützt (beispielsweise in den Ausschreibungen zum Innovationsfonds), nimmt die Zahl der aktuell laufenden Studien mit Datenlinkage zu. Publikationen und insbesondere methodische Arbeiten zum Linkage sind jedoch noch selten [82]. Analog zur "Guten Praxis Sekundärdatenanalyse" hat eine Projektgruppe der Arbeitsgemeinschaft zur Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) eine Gute Praxis Datenlinkage veröffentlicht, die Handlungsempfehlungen zum wissenschaftlichen Umgang mit dem Linkage gibt [76,82,92].

# 2.2.3 Rheumatologische Versorgungforschung 2.2.3.1 Kerndokumentation

Die Kerndokumentation untersucht seit 1993 die Versorgung von Erwachsenen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und bildet jährlich die Versorgung von etwa 17.000 rheumatologisch betreuten Patienten der regionalen Rheumazentren ab (Universitätskliniken, Akutkrankenhäuser und niedergelassene Rheumatologen) [40,93]. Von 1993 bis 1999 wurde sie im Rahmen der Begleitforschung zur Implementierung regionaler Rheumazentren durch das Bundesministerium für Gesundheit und von 1999 bis 2007 im Rahmen der Versorgungsforschung des Kompetenznetzes "Rheumatische Erkrankungen" vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert [93,94]. Seit 2007 wird sie durch die Arbeitsgemeinschaft der Rheumazentren und einem Konsortium der Pharmaindustrie gefördert [93]. Jährlich wird sowohl durch die behandelnden Rheumatologen als auch den Patienten selbst ein umfangreicher Fragebogen ausgefüllt, dessen Inhalte in Tabelle 2 dargestellt sind [94].

Tabelle 2: Datenbestand in der Kerndokumentation

Erhebung durch	Angaben	
	Geburtsjahr/Geschlecht	
	Größe/Gewicht	
	Krankenkasse	
	Beschwerdebeginn/Diagnosedatum/Betreuungsbeginn	
Rheumatologen	Rheumatologische Hauptdiagnose und Schweregrad	
	Bildgebende Verfahren	
	Medikamentöse Therapie (inkl. Zeitraum und Dosierung)	
	Krankheitsaktivität	
	Komorbidität und Impfstatus	
	Geburtsjahr, Geschlecht	
	Beschwerdebeginn, erster Rheumatologenkontakt	
	Schulabschluss und Berufsausbildung	
	Wohnort, Wohnortgröße, Entfernung zum Rheumatologen	
	Gesundheitszustand	
Patienten	Krankheitsaktivität, Schmerzintensität und Morgensteifigkeit	
ratienten	Einschränkung körperlicher Tätigkeiten	
	Erschöpfung und Müdigkeit	
	Körperliches und seelisches Wohlbefinden	
	Arbeitsunfähigkeitszeiten, Krankenhaus- und Kuraufenthalte	
	Berufliche Stellung beziehungsweise Rentensituation	
	Nikotinkonsum und sportliche Aktivität	

Die Daten werden zentral im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ) verarbeitet und ihre Auswertungen sind Gegenstand zahlreicher nationaler und internationaler Beiträge in Fachzeitschriften und auf Kongressen. Im Jahr 2014 konnten beispielsweise 8.084 Patienten (75% weiblich, 62 Jahre Durchschnittsalter) mit einer rheumatoiden Arthritis eingeschlossen werden, von denen 72% seropositiv waren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 12 Jahren, wobei 36% der Patienten in Remission waren, 19% eine niedrige, 37% eine moderate und 8% eine hohe Krankheitsaktivität hatten. Insgesamt bekamen 78% cDMARDs

und 27% bDMARDs, wobei besonders bei den bDMARDs im Vergleich zum Jahr 2007 eine deutlich Steigerung (16%) der Verschreibungen zu verzeichnen war [95].

Die Ergebnisse spielen eine bedeutende Rolle in der Versorgungsforschung und der Gesundheitspolitik (beispielsweise in der Versorgungsplanung). Durch den Studiencharakter und die umfangreichen Angaben sind neben Querschnittsanalysen zur aktuellen Versorgung auch longitudinale Analysen möglich (z.B. zur Entwicklung der Krankheitsaktivität und dem Einsatz von DMARDs oder zu Patientencharakteristika im Zeitverlauf). Auch wenn eine Vollerhebung in den teilnehmenden Rheumazentren angestrebt wird, bleibt die stärkste Limitation der Kerndokumentation die Nichterfassung der ca. 40% nicht rheumatologisch betreuten Patienten.

Am DRFZ sind neben der Kerndokumentation weitere Register beheimatet, die sich mit der Versorgung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen beschäftigen. So wird beispielsweise im Register "Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie" (RABBIT) seit 2001 die Versorgung und der Langzeiteffekt (auch im Hinblick auf Therapiesicherheit) von bDMARDs bei mehr als 16.000 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht [96]. Die Patienten werden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie auf Grund einer definierten Therapie mit bDMARDs eingeschlossen und dann für mindestens fünf Jahre beobachtet. Seit 2017 werden in dieses Register zusätzlich Patienten mit ankylosierender Spondylitis und Psoriasis Arthritis eingeschlossen, sodass in den nächsten Jahren auch bei diesen Krankheitsbildern Ergebnisse zum Effekt der bDMARD Therapie in Deutschland zu erwarten sind [96].

Speziell mit kindlichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird sich am DFRZ im Rahmen der Kinder-Kerndokumentation und der Register "Biologika in der Kinderrheumatologie" (BiKeR) und "Juvenile Arthritis-Methotrexate-Biologics Longterm Observation" (JuMBO) beschäftigt [97–99]. Die Kinder-Kerndokumentation untersucht seit 1997 jährlich die Versorgung von ca. 5.000 Kindern und Jugendlichen mit der juvenilen idiopathischen Arthritis [100]. Im Rahmen des

BiKeR Registers werden seit 2001 Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis langfristig beobachtet, um Wirkungen und Nebenwirkungen einer bDMARD Therapie zu evaluieren [101,102]. Da immer mehr Teilnehmer des BiKeR Registers das 18. Lebensjahr vollendeten und aus dem Register ausschieden, wurde das Follow-Up Register JuMBO etabliert, in dem Betroffene bis zu acht Jahre nach ihrem Ausscheiden aus dem BiKeR Register untersucht werden können [99,103].

#### **2.2.3.2 PROCLAIR**

Die rheumatologische Versorgungsforschung kann auf eine umfangreiche Studienzahl und eine etwa 30-jährige Geschichte zurückblicken, in der die Versorgung analysiert und neue Versorgungsformen evaluiert wurden [40]. Nahezu alle Studien sind jedoch mit Patienten durchgeführt worden, die auf Grund ihrer fachärztlichen rheumatologischen Versorgung eingeschlossen werden konnten. Dies bedeutet, dass die Versorgung aller Patienten mit rheumatoider Arthritis, also Betroffenen mit und ohne fachärztlicher Versorgung, in ihrer Gesamtheit kaum untersucht worden ist, da in der Kerndokumentation und den anderen nationalen Registern lediglich die Versorgung der Patienten in fachärztlicher Behandlung untersucht wurde.

Ziel war es daher, eine Studie zu konzipieren, die die Versorgung aller Patienten mit rheumatoider Arthritis, unabhängig von einem Facharztzugang, abbilden kann. In einem Verbund des DRFZ, der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, der Carl Gustav Carus Universität Dresden und der BARMER GEK konnte mit einem gemeinsamen Projekt eine Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung erzielt werden [104]. Eingebunden wurde das Verbundprojekt PROCLAIR in das Forschungsnetz "muskuloskelettale Erkrankungen", das insgesamt acht Forschungsverbünde umfasst und im Zeitraum zwischen 2015 und 2019 mit bis zu 35 Millionen Euro gefördert wird [105]. PROCLAIR beschäftigt sich mit der Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Arthrosen der Hüft- und Kniegelenke und analysiert diese mit Hilfe von Abrechnungsdaten der Krankenkasse, die sowohl Patienten mit fachärztlicher Betreuung als auch ohne fachärztliche Betreuung umfassen. Trotz der im vorigen

Kapitel vorgestellten Vorteile gehen Routinedatenanalysen mit Nachteilen einher, die das Forschungsdesign in PROCLAIR versucht auszugleichen. In den Abrechnungsdaten fehlen klinische und selbstberichtete Angaben der Patienten. Diese Angaben sind jedoch relevant, um sie in Beziehung zur Versorgung zu setzen, sodass Versicherte krankheitsspezifischer Stichproben zu eben diesen Themen befragt wurden. Diese Befragungsdaten sind mit den Abrechnungsdaten gelinkt worden, sodass die Stärken beider Datenquellen verknüpft wurden (siehe auch Tabelle 3). Es sei noch darauf hingewiesen, dass je nach Forschungsgegenstand Analysen auch ausschließlich mit Abrechnungs- beziehungsweise Befragungsdaten durchgeführt wurden.

Im Rahmen des Studienarms zur rheumatoiden Arthritis in PROCLAIR konnten in den Abrechnungsdaten von über acht Millionen Versicherten der BARMER GEK 98.963 Personen im Alter von 18-79 identifiziert werden, die die spezifischen Diagnosen der International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (ICD) der rheumatoiden Arthritis "M05" (seropositive rheumatoide Arthritis) und "M06" (seronegative rheumatoide Arthritis) in mindestens zwei Quartalen des Jahres 2013 erhalten haben. Nachdem Ende 2014 die Abrechnungsdaten des Jahres 2013 vorlagen, wurde aus den Versicherten mit ICD-Codes der rheumatoiden Arthritis eine stratifizierte Stichprobe (nach Altersgruppen, Geschlecht und Serologie der rheumatoiden Arthritis) gezogen.

Der Vorteil der Stratifizierung besteht in der garantierten Ziehung Versicherter aller Subgruppen [106]. Für Gruppen, in denen eine niedrigere Prävalenz herrscht und die zugleich eine niedrigere Response als die Gesamtheit aufweisen (beispielsweise junge Männer), könnten ansonsten aus Ermangelung einer ausreichend großen Stichprobe kaum valide Aussagen getroffen werden. Der damit einhergehende Nachteil liegt in der Erhöhung der Komplexität aller Auswertungen, da diese gewichtet auf die Ursprungsverteilung der Subgruppen in der Studienpopulation durchgeführt werden müssen. Da die gängigen Softwareprodukte die Auswertung komplexer Stichproben aber routinemäßig enthalten, ist dies nur ein geringer Mehraufwand.

Die identifizierten Versicherten der Stichprobe wurden der BARMER GEK unter Angabe einer pseudonymisierten Versicherten-ID entsprechend des zuvor vereinbarten Datenschutzkonzeptes mitgeteilt, sodass diese im Juni 2015 Fragebögen und Einwilligungserklärungen zum Linkage der Fragebogendaten mit den Abrechnungsdaten an die entsprechenden Versicherten versendete [8]. Bei Teilnahme an der Befragung schickten diese Versicherten ihre Bögen direkt an das DRFZ in Berlin. Somit waren der BARMER GEK zwar die persönlichen Daten und die Einwilligungserklärungen zum Datenlinkage, nicht aber die Befragungsdaten bekannt. Dem DRFZ lagen umgekehrt die Befragungsdaten vor, nicht aber die personenidentifizierenden Daten.

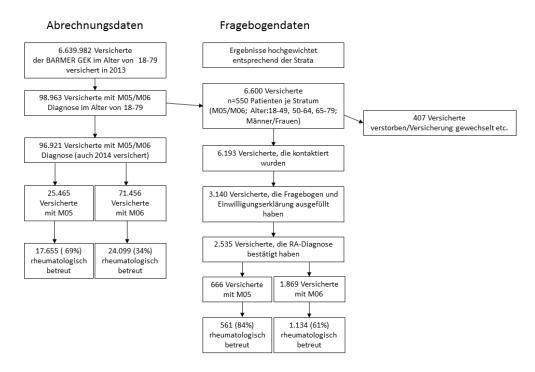


Abbildung 3: Überblick zu verschiedenen Studienpopulationen in PROCLAIR

Entsprechend der zwölf Subgruppen nach Geschlecht (männlich und weiblich), Altersgruppen (18-49 Jahre, 50-64 Jahre und 65-79 Jahre) und der Arthritisform (seropositiv und seronegativ) wurden pro Stratum 550 Versicherte, also insgesamt 6.600 Versicherte, zufällig gezogen. Da ein kleiner Teil der Versicherten auf Grund des zeitlichen Verzugs zwischen Datenjahr und Datenbereitstellung nicht mehr bei der BARMER GEK versichert beziehungsweise zwischenzeitlich verstorben war,

konnte letztlich 6.193 Versicherten mit entsprechenden Diagnosen ein Fragebogen zugesendet werden. Der sechsseitige Bogen thematisierte selbstberichtete Outcomes, Angaben zur Diagnose und zur Krankheitsaktivität sowie soziale und berufliche Auswirkungen der rheumatoiden Arthritis. Daneben wurden personenbezogene Angaben, wie beispielsweise Schulbildung, Einkommen oder berufliche Stellung, erhoben [8,9]. Insgesamt antworteten 3.184 Versicherte (Response von 51,4%), von denen 3.140 (Response von 50,7%) dem Datenlinkage von Befragungsdaten und Abrechnungsdaten zustimmten [8,9].

Tabelle 3: Überblick über Abrechnungs- und Befragungsdaten

Abrechnungsdaten	Befragungsdaten
Stammdaten (u.a. Alter, Geschlecht)	Stammdaten (u.a. Alter, Geschlecht)
Ambulante Versorgung (u.a. Diagnosen	Angaben u.a. zur Krankheitslast und
(auch zur Komorbidität),	Lebensqualität (Zahl schmerzhafter
Gebührenordnungspositionen,	und geschwollener Gelenke, Scores
Facharztgruppen)	zum Wohlbefinden und der Funktion)
Stationäre Versorgung (u.a. Diagnosen,	Angaben u.a. zur sozialen und
Prozeduren, Entlassungsgrund)	beruflichen Teilhabe
Medikation (u.a. rheumaspezifische	Angaben u.a. zur beruflichen
Medikation und Begleitmedikation mit	Situation (Einkommen, Auswirkungen
Angaben zu Verordnungs- und	der rheumatoiden Arthritis sowie
Abgabedatum sowie der verordnenden	Angaben zu eventuellen Alters- und
Facharztgruppe)	Erwerbsunfähigkeitsrenten)

#### 3. Ziele und Fragestellungen

Da wie im Hintergrund dargestellt, die rheumatologische Versorgungsforschung in Deutschland zwar sehr gut organisiert ist, Patienten ohne fachärztliche Betreuung auf Grund des Erfassungscharakters der Kerndokumentation und anderer Register aber nicht eingeschlossen werden können, ergibt sich ein erheblicher Forschungsbedarf zur Routineversorgung der rheumatoiden Arthritis. Das übergeordnete Ziel dieser Dissertation lag daher in der Analyse der Versorgung aller Patienten mit rheumatoider Arthritis, sowohl derer, die sich in fachärztlich rheumatologischer

Behandlung befinden als auch derer, die nicht fachärztlich versorgt werden. Da jede Lebensphase in ihrer Versorgung besonderen Herausforderungen unterliegt, beschäftigt sich diese Dissertation mit der gesamten Lebensspanne von der Jugend bis ins hohe Alter. Methodisch stand das Linkage von Abrechnungs- und Befragungsdaten im Vordergrund. Ziel war dabei unter anderem die Identifizierung möglicher Unterschiede in Charakteristika und Inanspruchnahmeverhalten bei an der Befragung teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Im Rahmen der Einzelstudien wurden sehr spezifische Zielsetzungen verfolgt. Die Studie zur Transition bei Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beleuchtete den Übergang 16-20-jähriger Patienten von der pädiatrischen zur internistischen rheumatologischen Versorgung. Ziel war es, in den einzelnen Altersstufen die Anteile an Patienten mit entsprechenden Diagnosen, mit pädiatrischer oder internistischer rheumatologischer Betreuung und mit antirheumatischer Medikation (bDMARDs, cDMARDs und Glukokortikoiden) zu untersuchen. Im Rahmen eines weiteren Papers wurde die entsprechende Versorgung 18-79-jähriger Patienten mit rheumatoider Arthritis evaluiert und hinsichtlich der Datenbasis verglichen. In einer Studie zur Influenza- und Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden Impfraten ermittelt und mit nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis verglichen. Neben der Frage, ob Patienten mit rheumatoider Arthritis entsprechend ihres Risikoprofils häufiger geimpft werden, sollte untersucht werden, mit welchen Faktoren die Durchführung einer Impfung assoziiert ist und inwieweit regionale Unterschiede bei Fällen und Kontrollen zu beobachten sind. Im Rahmen der Studie zur Komorbidität bei Erwachsenen wurde die Häufigkeit einiger Erkrankungen im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen ermittelt. In der Subpopulation der befragten Patienten stand die Ermittlung des Einflusses der Gesamtzahl an Erkrankungen beziehungsweise einzelner Erkrankungen auf die rheumatologische Versorgung und die Krankheitsaktivität im Fokus. Die letzte Studie dieser Dissertation entstammt nicht dem Forschungsverbund PROCLAIR, sondern nutzte Abrechnungsdaten der DAK Gesundheit. Dabei wurden Versicherte mit rheumatoider Arthritis, die vollstationär in einem Pflegeheim versorgt wurden, bezüglich ihrer Versorgung untersucht. Ziel war es, die antirheumatische und fachärztliche Therapie im Jahr vor Heimaufnahme und dem Jahr nach Heimaufnahme zu vergleichen.

#### 4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden für jede Publikation, die formal Bestandteil dieser Dissertation ist, entsprechend der vorab definierten Ziele der Arbeiten die relevanten Ergebnisse zusammengefasst. Für die vertiefende Lektüre sei an dieser Stelle auf die Originalarbeiten verwiesen.

# 4.1 Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis

Es konnten in den Abrechnungsdaten der BARMER GEK insgesamt 256 Versicherte identifiziert werden, die im 16. Lebensjahr in mindestens zwei Quartalen die Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis codiert bekommen hatten und bis zum Alter von 20 Jahren durchgängig versichert waren [1]. Da ihnen im Alter von 16 Jahren mindestens ein DMARD (bDMARD oder cDMARD) verordnet worden war, wurden 115 Jugendliche als Subgruppe mit relevanter Krankheitsaktivität klassifiziert.

Insgesamt wiesen 59% aller Patienten am Ende des fünfjährigen Beobachtungszeitraums noch eine entsprechende Diagnose auf. 30% wurden im Alter von 20 Jahren von einem Rheumatologen behandelt beziehungsweise erhielten eine Versorgung mit DMARDs. Bei den 16-jährigen Jugendlichen mit hohem Versorgungsbedarf befanden sich 50% im Alter von 20 Jahren in fachärztlicher rheumatologischer Erwachsenenbetreuung. Die Versorgung mit DMARDs war in hohem Maße abhängig von der spezialisierten Versorgung. Insgesamt 80% der rheumatologisch behandelten 20-Jährigen erhielten DMARDs (bDMARDs oder cDMARDs), wohingegen nur 27% der Versicherten ohne fachärztliche Betreuung mit ihnen versorgt wurden.

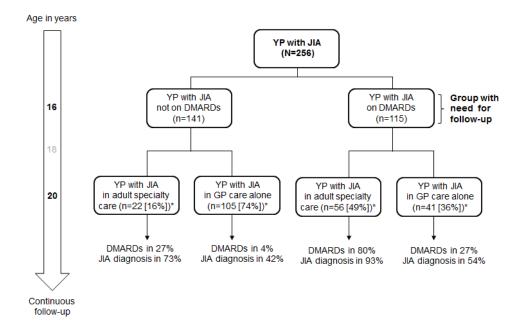


Abbildung 4: Flow Chart zu Diagnose und Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis im Übergang von Jugendlichen zu jungen Erwachsenen (JIA= Juvenile idiopathische Arthritis, YP=Young people)

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass nur die Hälfte der 16-jährigen Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis und klarem Versorgungsbedarf die rheumatologische Erwachsenenbetreuung im Alter von 20 Jahren erreicht hat. Dies ist besonders unter dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass eine antirheumatische Therapie in hohem Maße von einer fachärztlichen Behandlung abhängt.

## 4.2 Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis - Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung

Im Rahmen dieser Studie wurde die medikamentöse und fachärztliche Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 18 bis 79 Jahren im Jahr 2014 untersucht [2]. Betrachtet wurden Versicherte, die in mindestens zwei Quartalen des Jahres 2013 eine rheumatoide Arthritis in ihren Abrechnungsdaten dokumentiert hatten. Aus diesen vermeintlichen Patienten wurde eine alters-, geschlechts- und diagnosestratifizierte Stichprobe gezogen, die einen Fragebogen erhielt.

Die Versorgung der rheumatoiden Arthritis konnte anhand von 96.921 Patienten untersucht werden. Da in Abrechnungsdaten die Möglichkeit der Datenvalidierung eingeschränkt ist, wurden die Analysen in der Population der 2.535 Befragten wiederholt, die ihre Diagnose bestätigten. Demnach befanden sich 67,5% der Patienten in rheumatologischer Betreuung (mindestens ein Kontakt im Jahr) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Medikamentöse Versorgung in der Stichprobe der antwortenden Befragten mit rheumatoider Arthritis

	N (%)	Rheumatologisch betreut (%)**	cDMARDs (%)	bDMARDs (%)	Glukokor- tikoide (%)	NSAR (%)
Gesamt	2.535 (100)	67,5	48,0	12,9	51,7	55,3
Altersgruppe						
18-39	104 (4,1)	77,9	52,8	20,6	55,5	52,2
40-49	253 (10,0)	75,4	48,7	22,1	49,0	56,2
50-59	537 (21,2)	76,4	54,3	16,5	52,3	57,1
60-69	707 (27,9)	65,4	46,2	11,2	52,9	54,8
70-79	935 (36,9)	60,6	44,9	8,8	50,6	54,7
Geschlecht						
Weiblich	2.013 (79,4)	68,1	46,7	12,9	51,7	56,7
Männlich	522 (20,6)	65,0	52,9	12,8	51,4	49,9
ICD-10 Diagnose						
M05	666 (26,3)	84,9	68,5	21,8	63,1	57,0
M06	1.869 (73,7)	61,3	40,7	9,7	47,6	54,7
Rheumatolo-						
gische Betreuung						
Ja	1.695 (67,5)	100	62,5	18,1	61,5	57,6
Nein	817 (32,5)	0	18,3	2,2	31,5	50,7

In der Analyse aller Versicherten mit vermeintlicher rheumatoider Arthritis zeigten sich niedrigere Anteile, wobei sich alle beobachteten Trends in beiden Kohorten bestätigten (Abnahme der fachärztlichen und antirheumatischen Therapie mit zunehmendem Alter).

# 4.3 Influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison with age- and sexmatched controls: results of a claims data analysis

Unter den Einschlussbedingungen dieser Studie konnten 111.482 Versicherte mit rheumatoider Arthritis und 557.410 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis untersucht werden [3]. Versicherte mit rheumatoider Arthritis wurden sowohl gegen Influenza (40,8% vs. 32,2%) als auch die Pneumokokken-Pneumonie (15,0% vs. 10,0%) häufiger geimpft als die entsprech-

enden Kontrollen. Zwischen den Regionen Deutschlands konnten deutliche Unterschiede in den Impfquoten mit einem Ost-West und Nord-Süd Gefälle beobachtet werden (Abbildung 5).

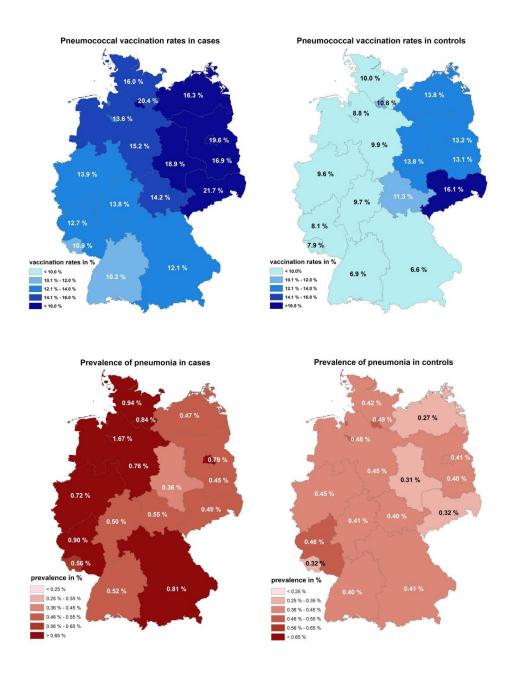


Abbildung 5: Pneumokokkenimpfquoten (blaue Grafiken) und Pneumonieprävalenzen (rote Grafiken) bei Versicherten mit rheumatoider Arthritis (links) und Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis (rechts)

Während die Pneumokokken-Impfquote der Versicherten mit rheumatoider Arthritis in Sachsen-Anhalt bei 21,7% lag, betrug sie in Baden-Württemberg ledig-

lich 10,2%. Neben der Region konnten als Prädiktoren für die Durchführung einer Influenzaimpfung ein hohes Alter, fachärztliche Betreuung und das Vorliegen von Begleiterkrankungen identifiziert werden. Entsprechend ihres Risikoprofils lag bei Versicherten mit rheumatoider Arthritis eine zwei- bis drei Mal höhere Prävalenz von stationär behandelten Pneumonien vor als bei Kontrollen. Auf einem ökologischen Level zeigte sich, dass in Regionen mit höheren Impfquoten die Prävalenz der Pneumonie tendenziell niedriger war. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Relevanz der Impfung für Patienten mit rheumatoider Arthritis bekannt ist, im Bereich der Pneumonie ein Effekt gezeigt werden konnte, aber die Umsetzung einigen Barrieren unterliegt.

## 4.4 Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to a questionnaire survey

In dieser Studie wurde sowohl die Kohorte aller Versicherten mit rheumatoider Arthritis (nur Abrechnungsdaten), als auch die Subpopulation der Versicherten mit Abrechnungs- und Befragungsdaten untersucht [4]. Um die Prävalenz der ausgewählten Komorbiditäten zu vergleichen, wurde eine alters- und geschlechtsgematchte Kontrollgruppe gezogen und auf ihre Komorbiditäten untersucht. In der Analyse des Gesamtdatensatzes zeigte sich, dass die Versicherten mit rheumatoider Arthritis jede untersuchte Komorbidität häufiger aufwiesen als die Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis. Die größten relativen Unterschiede waren bei der Osteoporose (25,9% vs. 9,4%) und der Depression (31,8% vs. 20,1%) zu beobachten.

Die befragten Patienten wurden anhand der Zahl ihrer Komorbiditäten (0-1, 2-4, 5-7 und 8+) gruppiert. Dabei zeigte sich, dass die Krankheitsaktivität, gemessen über die Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, mit zunehmender Zahl an Komorbiditäten stieg. Darüber hinaus wurde in einer linearen Regressionsanalyse mit multipler Imputation der Einfluss der Komorbiditäten auf die Krankheitsaktivität und den Funktionszustand berechnet (Modell 1: Zahl der Komorbiditäten, Modell 2: einzelne Komorbiditäten) (Tabelle 5). Mit zunehmen-

der Zahl an Komorbiditäten verschlechterte sich sowohl die Krankheitsaktivität als auch der Funktionszustand des Patienten.

Tabelle 5: Einfluss der Komorbidität auf die Krankheitsaktivität (SJC=Zahl geschwollener Gelenke, TJC=Zahl schmerzhafter Gelenke, FFbH=Funktionszustand, WH0-5=Wohlbefinden)

Association between comorbidities and patient-reported outcomes in the random sample (n=2,535): results from multivariable linear regression analyses				
Estimates (p-value)				
	SJC (0-48)	TJC (0-50)	WHO-5	FFbH
a) First model: association		tween the number of comorbidities and outcomes		
a) First moder. association i	0.37	0.65	-1.87	-2.30
Comorbidities, per unit	(0.0023)	(<0.0001)	(<0.0001)	(<0.0001)
	0.44	0.45	-1.43	-2.91
BMI, per 5 units	(0.1294)	(0.1701)	(0.0260)	(<0.0001)
	0.16	-0.02	1.46	-0.63
Age, per 5 years	(0.1914)	(0.8780)	(<0.0001)	(0.0161)
	-0.12	0.26	-0.51	1.93
Seronegative Arthritis	(0.7998)	(0.6400)	(0.6600)	(0.0679)
	1.56	1.32	-3.9	-7.34
Female sex				
	(0.0050) 1.06	(0.0265)	(0.0011)	(<0.0001)
Smoking		0.8	-6.54	-2.44
h) Cdd-liti	(0.2346)	(0.4333)	(0.0002)	(0.1055)
b) Second model: association				1.12
Cardiac arrhythmia	0.25	0.56	0.04	-1.12
·	(0.7626)	(0.5472)	(0.9843)	(0.5332)
Coronary heart disease	-0.01	0.49	-2.98	-0.67
·	(0.9874)	(0.6563)	(0.1720)	(0.7355)
Hypertension	-0.23	-0.04	-3.14	-2.06
	(0.7531)	(0.9632)	(0.0392)	(0.1493)
Hyperlipidemia	1.05	1.20	-0.68	-0.56
·· ·	(0.0982)	(0.0941)	(0.6328)	(0.6673)
Hypothyroidism	0.39	-0.13	-0.70	-1.80
,	(0.6062)	(0.8733)	(0.6779)	(0.2536)
Diabetes	1.25	1.25	-2.57	-3.01
	(0.1509)	(0.1818)	(0.1594)	(0.0682)
Osteoporosis	0.33	1.56	-0.04	-5.97
	(0.6352)	(0.0523)	(0.9808)	(<0.0001)
Osteoarthritis	1.27	1.43	-2.44	-4.51
	(0.0292)	(0.0350)	(0.0723)	(0.0002)
Depression	1.11	2.66	-12.96	-7.24
	(0.0917)	(0.0002)	(<0.0001)	(<0.0001)
BMI, per 5 units	0.51	0.63	-1.45	-3.48
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	(0.0951)	(0.0618)	(0.0286)	(<0.0001)
Age per 5 years	0.18	0.00	1.08	-0.97
0-1	(0.1520)	(0.9819)	(0.0004)	(0.0005)
Seronegative Arthritis	0.02	0.25	0.3	1.86
	(0.9693)	(0.6690)	(0.7904)	(0.0793)
Female sex	1.37	0.72	-2.61	-5.08
	(0.0126)	(0.2805)	(0.0403)	(<0.0001)
Smoking	1.13	0.71	-5.63	-2.37
g	(0.2216)	(0.4643)	(0.0005)	(0.1093)

Beispielsweise sank der durchschnittliche Anteil an einer uneingeschränkten Funktion (Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)) pro vorliegender Komorbidität um 2,3 Einheiten (Skala von 0-100). Depressionen hatten in einer separaten linearen Regression für den Einfluss der einzelnen Komorbiditäten auf die patientenberichteten Outcomes den höchsten Einfluss auf den Funktionszustand und die Zahl schmerzhafter Gelenke (FFbH: -7,24 und TJC: 2,66). Zusammenfassend zeigte sich also, dass die Depression eine häufige Komorbidität der rheumatoiden Arthritis ist, häufiger vorkommt als bisher angenommen und ihr auf Grund ihrer Assoziation mit der Krankheitsaktivität eine hohe Beachtung geschenkt werden sollte.

## 4.5 Rheumatologic care of nursing home residents with rheumatoid arthritis – a comparison of the year before and after nursing home admission

Im Rahmen dieser Studie wurde anders als bei den Publikationen aus PROCLAIR auf Abrechnungsdaten der DAK Gesundheit zurückgegriffen, die ursprünglich für ein anderes Projekt zur Verfügung standen [5]. Es konnten Versicherte über 65 Jahren mit Diagnosen der rheumatoiden Arthritis eingeschlossen werden, die im Zeitraum von 2010 bis 2014 erstmals in einer stationären Pflegeeinrichtung aufgenommen wurden. Von 75.697 Versicherten, die neu in ein Pflegeheim aufgenommen worden waren, wiesen 2.485 Versicherte ambulante gesicherte ICD-Codes der rheumatoiden Arthritis in mindestens 2 Quartalen eines Jahres auf.

Es zeigte sich, dass die Versicherten mit zunehmendem Alter seltener mindestens einmal pro Jahr durch einen Rheumatologen behandelt wurden sowie seltener mindestens eine Verschreibung eines cDMARDs oder bDMARDs pro Jahr erhielten. Bereits in der Publikation zur Versorgung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland konnte dieser Trend beobachtet werden [2]. Das Paper zur rheumatologischen Versorgung von Pflegeheimbewohnern ermöglichte jedoch zudem den Vergleich des Jahres vor und nach Heimaufnahme. Dabei zeigte sich, dass sich sowohl der Anteil rheumatologisch betreuter Versicherter als auch medikamentös Versorgter nach der Pflegeheimaufnahme drastisch verringerte (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Versorgung der Versicherten mit rheumatoider Arthritis im Jahr vor und nach Heimaufnahme

	1 year before admission	1 year after admission	p value
$\geq 1$ rheumatologic visit, $n$ (%)	437 (17.6)	226 (9.1)	< 0.0001
Age (years)	91 (34.0)	51 (19.0)	< 0.0001
65–74			
75–84	211 (22.4)	105 (11.2)	< 0.0001
≥85	135 (10.6)	70 (5.5)	< 0.0001
Care level			
0/1	289 (17.5)	161 (9.8)	< 0.0001
2	139 (18.9)	60 (8.1)	< 0.0001
3	9 (9.3)	5 (5.2)	0.1573
$\geq$ 1 prescription of cDMARDs, $n$ (%)	559 (22.5)	409 (16.5)	< 0.0001
Age (years)			
65–74	105 (39.2)	81 (30.2)	< 0.0001
75–85	278 (29.5)	202 (21.5)	< 0.0001
≥85	176 (13.8)	126 (9.9)	< 0.0001
Care level			
0/1	377 (22.8)	283 (17.1)	< 0.0001
2	164 (22.3)	114 (15.5)	< 0.0001
3	18 (18.6)	12 (12.4)	0.0578
$\geq$ 1 prescription of bDMARDs, $n$ (%)	51 (2.1)	36 (1.5)	0.0071
Age (years)			
65–74	19 (7.1)	17 (6.3)	0.4795
75–85	25 (2.7)	16 (1.7)	0.0126
≥85	7 (0.6)	3 (0.2)	0.2059
Care level	(3.1.3)		
0/1	33 (2.0)	25 (1.5)	0.0881
2	17 (2.3)	10 (1.4)	0.0196
3	1 (1.0)	1 (1.0)	_
$\geq$ 1 prescription of glucocorticoids, $n$ (%)	1180 (47.5)	1082 (43.5)	< 0.0001
Age (years)	1100 (1710)	1002 (1010)	10.0001
65–74	169 (63.1)	148 (55.2)	0.0022
75–85	511 (54.3)	469 (49.8)	0.0005
≥85	500 (39.2)	465 (36.4)	0.0133
Care level	300 (37.2)	403 (30.4)	0.0133
0/1	791 (47.9)	727 (44.0)	< 0.0001
2	353 (47.9)	322 (43.7)	0.0056
3	36 (37.1)	33 (34.0)	0.4669
≥1 prescription of NSAIDs, <i>N</i> (%)	1179 (47.4)	956 (38.5)	< 0.0001
Age (years)	1177 (47.4)	750 (56.5)	<0.0001
65–74	151 (56.3)	118 (44.0)	0.0008
75–84	480 (51.0)	364 (38.7)	< 0.0008
≥85	548 (43.0)	474 (37.2)	0.0005
Care level	790 (47.9)	650 (20 O)	<0.0001
0/1	789 (47.8)	659 (39.9)	<0.0001
2	351 (47.6)	266 (36.1)	< 0.0001
3	39 (40.2)	31 (32.0)	0.1573

Entsprechend der Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse für die rheumatologische Behandlung im Jahr nach der Pflegeheimaufnahme ist der stärkste Prädiktor eine fachärztliche Therapie im Jahr vor der Aufnahme (Odds Ratio (OR) von 33,8 (95%-Konfidenzintervall 23,2 - 49,2)).

#### 5. Diskussion

Im Rahmen dieses Kapitels erfolgt zunächst eine Einordnung der Forschungsergebnisse in die vorhandene Literatur, danach wird der Schwerpunkt auf eine methodische Herausforderung dieser Dissertation gelegt. Als Limitation von Studien auf Basis einer Befragung werden häufig Unterschiede zwischen teilnehmenden (Responder) und nicht teilnehmenden Befragten (Non-Responder) angeführt. Es folgt daher eine Diskussion, inwieweit diese Unterschiede Befragungsergebnisse beeinflussen können, sowie eine übergeordnete Darstellung der Stärken und Schwächen dieser Dissertation.

### 5.1 Einordnung der Forschungsergebnisse

#### 5.1.1 Identifikation der rheumatoiden Arthritis

In der ersten Publikation des PROCLAIR Forschungsverbundes wurde sich mit der Identifikation von Personen mit rheumatoider Arthritis in Abrechnungsdaten und der Berechnung der Prävalenz beschäftigt [7]. Verschiedene Falldefinitionen führten zu unterschiedlichen Prävalenzen. Ausgehend von einer angenommenen wahren Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland von 0,8% führt die Definition von Personen mit einer entsprechenden Diagnose in mindestens zwei Quartalen eines Jahres als Patienten mit 1,6% zu einer deutlichen Überschätzung der Krankheitslast [7,13]. Andere Falldefinitionen, die zusätzlich zu Diagnosen mindestens eine Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder des C-reaktiven Proteins (0,9%), beziehungsweise zusätzlich zu Diagnosen und Bestimmung der Entzündungsparameter rheumaspezifische Analgetika (0,8%) oder den Besuch bei einem internistischen Rheumatologen (0,6%) forderten, führten zu anderen Fallzahlschätzungen. Die beste Annäherung an die erwartete Prävalenz zeigte sich, wenn zur Fallidentifikation neben zwei Quartalen mit entsprechenden Diagnosen noch die Bestimmung eines Entzündungsparameters herangezogen wurde. Für Analysen des Versorgungsgeschehens ist es allerdings problematisch, vermeintliche Patienten auf Grund einer bestimmten Versorgungsart, wie Facharztzugang, Medikation oder Diagnostik, zu definieren, da so Patienten mit mangelnder Versorgung ausgeschlossen werden würden. Es wurde daher entschieden in allen Versorgungsanalysen alle Versicherte mit den entsprechenden Diagnosen in mindestens zwei Quartalen eines Jahres als Patienten anzusehen. Eine niedrigere Sensitivität wurde auch deswegen in Kauf genommen, da mit Hilfe der Befragung und selbstberichteten Diagnosebestätigung der antwortenden Versicherten alle Versorgungsanalysen wiederholt werden konnten. In der Befragung bestätigten 80,7% die Diagnose rheumatoide Arthritis und die Ergebnisse zur Versorgung unterschieden sich hinsichtlich der bisher beschriebenen Trends nicht, worauf im folgenden Kapitel noch einmal im Vergleich zu anderen Studien eingegangen wird [2].

Auch die Prävalenz der juvenilen idiopathischen Arthritis wurde im Rahmen der Publikation zur Transition berechnet [1]. Zur Näherung der Prävalenz erwies sich die "Zwei-Quartalsmethode" als gut, da die resultierende Prävalenz mit der Prävalenz übereinstimmte, die auf Grund europäischer Untersuchungen auch für Deutschland angenommen wird [54,55,13]. Da die Befragung erst bei Versicherten erfolgte, die älter als 18 Jahre waren, kann hier nicht der Anteil tatsächlich erkrankter Patienten angegeben werden. Auf Grund der übereinstimmenden Prävalenz und der sehr spezifischen Codierung kann aber angenommen werden, dass ein Großteil der Versicherten tatsächlich erkrankt ist.

### **5.1.2 Versorgung jugendlicher Patienten**

Nicht nur die Prävalenz der häufigsten rheumatischen Erkrankung der Jugend entspricht der Studienlage, sondern auch die Ergebnisse zur Versorgung der Jugendlichen stimmten mit der bekannten Literatur überein. So lag der Anteil an Jugendlichen im Alter von 16 Jahren mit cDMARDs beziehungsweise bDMARDs bei 57% beziehungsweise 26%. In der Kinder-Kerndokumentation lagen diese Anteile zwischen 62% und 67% beziehungsweise zwischen 21% und 31% [98,100].

Selbst bei Jugendlichen, bei denen auf Grund ihrer DMARD Verordnungen im Alter von 16 Jahren ein relevanter Krankheitswert der juvenilen idiopathischen Arthritis

angenommen wurde, erreichten nur 50% die internistische rheumatologische Versorgung. Studien zur Transition zeigten je nach Methodik und untersuchten Patientenkollektiven ebenfalls niedrige Anteile an Patienten mit erfolgreichem Übergang in die Erwachsenenversorgung, wobei die deutschen Studien Anteile zwischen 60% und 70% berechnen konnten [58,61,98,107]. Gleichzeitig ist bekannt, dass eine erfolglose Transition mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands einhergeht [108]. Neben den biologischen und sozialen Veränderungen im Leben der Jugendlichen stellt der eigenständige Umgang mit einer chronischen Erkrankung eine nicht unerhebliche Herausforderung dar. Darum ist eine strukturierte Unterstützung hin zu einem selbstständigen Umgang mit rheumatischen und anderen chronischen Erkrankungen wichtig und auch relevant für die klinischen Outcomes [107]. Zwar gibt es einige europäische Initiativen zur strukturierten Gestaltung der Transition, bisher ist jedoch nur in wenigen deutschen kinderrheumatologischen Zentren ein Transitionsprogramm implementiert worden [59,65,66]. Dies liegt zum einen am Mangel an Erwachsenenrheumatologen, aber hauptsächlich auch daran, dass für Pädiater eine Vergütung der Versorgung von Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis generell ab der Vollendung des 18. Lebensjahres nicht mehr vorgesehen ist. Im Jahr 2013 wurde das Berlin Transition Programm ins Leben gerufen, das als erstes Modellvorhaben von der GKV finanziert wird, bis 2016 allerdings erst 25 Patienten eingeschlossen hat [66].

#### **5.1.3 Versorgung erwachsener Patienten**

In einer Analyse der Versorgung von Versicherten im Alter von 18-79 mit rheumatoider Arthritis zeigten sich erhebliche Versorgungsunterschiede in Abhängigkeit des Alters, des Serotyps und der fachärztlichen Versorgung [2]. Im Rahmen dieser Studie wurden Versicherte mit rheumatoider Arthritis und Befragte mit bestätigter Erkrankung im Hinblick auf ihre rheumatologische und medikamentöse Versorgung untersucht. Bei rheumatologischer Behandlung stimmten die Anteile von Patienten mit mindestens einer Verschreibung pro Jahr zwischen Befragten und Versicherten überein (cDMARD: Versicherte 61,3% vs. Befragte 62,5%, bDMARD: Versicherte 17,5% vs. Befragte: 18,1%). Auch bei Patienten ohne fachärztliche rheumatologische Betreuung unterschieden sich die

Anteile nur leicht (cDMARD: Versicherte 16,8% vs. Befragte 18,3%, bDMARD: Versicherte 3,1% vs. Befragte 2,2%). Grundsätzlich waren die befragten Patienten allerdings häufiger in fachärztlicher Behandlung, sodass die medikamentöse Versorgung der Befragten insgesamt höher ausfiel als die aller Versicherten mit rheumatoider Arthritis [2]. Unabhängig vom Patientenkollektiv nahm mit zunehmendem Alter die medikamentöse Versorgung erheblich ab. Der Anteil an Personen mit mindestens einem bDMARD fiel von 17,9% bei 18-39-jährigen Versicherten auf 4,9% bei 70-79-Jährigen ab. In der Kerndokumentation zeigt sich ebenfalls, dass ältere und seronegative Patienten seltener mit einem bDMARD versorgt werden [95]. Auf Grund der ausschließlichen Selektion von rheumatologisch betreuten Patienten in der Kerndokumentation konnte für Deutschland zum ersten Mal die Routineversorgung aller Patienten mit rheumatoider Arthritis evaluiert werden. Dabei zeigte sich, dass die fachärztliche Versorgung ein bedeutender Prädiktor für eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie ist [2]. Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die besonders schwer betroffenen Patienten häufiger fachärztlich und auch medikamentös versorgt werden. Allerdings zeigte sich in den zu Grunde liegenden Daten bei Patienten mit und ohne rheumatologische Behandlung eine vergleichbare Krankheitsaktivität (gemessen über die Zahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke).

Auch bezogen auf das Impfverhalten von Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte sich, dass die Betreuung durch einen Rheumatologen im Vergleich zur hausärztlichen Versorgung mit einer höheren Chance für eine durchgeführte Influenzaimpfung einherging (OR: 1,25, 95%-Konfidenzintervall: 1,21-1,29). Dadurch, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis bedingt durch die Erkrankung, aber auch die immunsuppressive Therapie, ein erhöhtes Risiko für Infektionen haben, ist die Impfung für diese Risikogruppe unabhängig vom Alter empfohlen [47,109–112]. Andere Studien, die das Impfverhalten in Deutschland untersucht haben, konnten zum Einfluss der rheumatologischen Betreuung keine Aussage treffen, da sie nur ein sehr kleines Kollektiv oder ausschließlich Patienten in rheumatologischer Behandlung untersuchten [113,114]. Die ermittelten Impfraten (Influenzaimpfung im letzten Jahr 40,8% und Pneumokokkenimpfung in den letzten fünf Jahren 15,0%) stimmten allerdings mit den Raten überein, die in COMORA

(multizentrische europäische Studie zur Komorbidität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) für die 3.920 deutschen Patienten berechnet werden konnten [114]. In den durchgeführten Studien zeigte sich, dass selbst bei Risikoerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis nicht einmal in hohen Altersgruppen oder unter zusätzlichen Risikofaktoren, wie einer immunsuppressiven Therapie, hohe Impfraten erreicht werden [3,113-115]. Die Versicherten mit rheumatoider Arthritis wurden dennoch entsprechend ihres Risikoprofils deutlich häufiger geimpft als alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen [3]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, die Sekundärdatenanalysen oder Surveys für Deutschland berichten [116-118]. Auch wenn eine klare Empfehlung zur Impfung bei rheumatoider Arthritis (auch unter immunsuppresiver Therapie - gegebenenfalls unter Berücksichtigung eines zeitlichen Abstands zwischen Impfung und Therapie) besteht, unterliegt die Implementierung in die Versorgungsrealität einigen Barrieren [48,110,119,120]. Selbst wenn ärztlicherseits eine Empfehlung zur Impfung erfolgt, erhielten in einer regionalen Studie 66% der Patienten letztlich dennoch keine Impfung, wobei die Gründe hierfür unklar blieben [121]. Eine französische Studie berichtet, dass ca. 33% der Patienten Sorge vor Nebenwirkungen der Impfung haben und sich nicht über das erhöhte Infektionsrisiko bewusst sind [122].

Für eine adäquate Versorgung der Patienten ist allerdings nicht nur die kausale Therapie der rheumatoiden Arthritis relevant, sondern auch die Versorgung der eventuellen Komorbidität. Dass die Komorbidität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen ohne rheumatoide Arthritis erhöht ist, konnte in der Studie zum Einfluss der Komorbidität auf die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis gezeigt werden [4]. Darüber hinaus zeigte sich dies in diversen Studien, sodass die Validität der Daten durch die Reproduzierung dieses Befundes noch einmal gestärkt wird [43,44,46,49,123–125]. Bisher ohne Vergleichsergebnisse ist die Beobachtung, dass mit zunehmender Zahl an Komorbiditäten der Rheumatologe seltener aufgesucht wird. Zuvor war schon in einer anderen Studie PROCLAIRs aufgefallen, dass der Anteil Befragter mit mindestens einem rheumatologischen Besuch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Diabetes niedriger war als

bei Patienten ohne Diabetes [10]. Mit zunehmender Anzahl an Komorbiditäten stieg die Zahl geschwollener Gelenke um 0,4 und die Zahl schmerzhafter Gelenke um 0,7 [4]. In einer weiteren Regression zum Einfluss einzelner Erkrankungen auf die Krankheitsaktivität ergaben sich zwischen den einzelnen Komorbiditäten erhebliche Unterschiede. Depressionen hatten den höchsten Einfluss auf den Funktionszustand und die Zahl schmerzhafter Gelenke. Auch wenn die Depression mit 32% die zweithäufigste der untersuchten Komorbiditäten war und ihr Einfluss auf die Krankheitsaktivität relevant ist, ist nur bei 12,8% der rheumatologisch betreuten Patienten mit rheumatoider Arthritis und Depression eine Depressionsdiagnose durch einen Rheumatologen codiert worden. Fraglich ist dabei, ob den Rheumatologen die Erkrankung tatsächlich unbekannt ist oder ob sie nicht dokumentiert ist. In der Kerndokumentation betrug der Anteil von Patienten mit Depression nur 6%, sodass den Rheumatologen die Diagnose tatsächlich nicht bekannt sein könnte [126]. Selbst wenn nur die Patienten mit der Verschreibung von Antidepressiva als Erkrankte zählten, läge die Prävalenz mit 14,5% noch immer deutlich über der bisher bekannten Prävalenz der Depression.

## 5.1.4 Versorgung hochaltriger Patienten

Auch in der Untersuchung von Pflegeheimbewohnern mit rheumatoider Arthritis zeigten sich sowohl im Jahr vor als auch nach der Aufnahme ins Pflegeheim mit zunehmendem Alter abnehmende Anteile medikamentös und fachärztlich versorgter Patienten [4]. Dies führt die Beobachtung aus anderen Studien zur Verschlechterung der Versorgung mit zunehmendem Alter von Patienten mit rheumatoider Arthritis im mittleren Lebensalter fort [2,95]. Im Bereich des Pflegeheims besteht zwar noch ein hausärztlicher Kontakt, eine fachärztliche Versorgung findet oft aber nur noch sehr eingeschränkt statt [127–129]. Aktuell leben in Deutschland etwa 800.000 Personen über 65 Jahren in einem Pflegeheim [130,131], wobei diese Zahl bedingt durch den demographischen Wandel eine Zunahme erfahren wird. Durch die mittlerweile nahezu normale Lebenserwartung von Personen mit rheumatoider Arthritis ist darüber hinaus damit zu rechnen, dass auch der Anteil an Personen mit rheumatoider Arthritis unter Pflegeheimbewohnern zunehmen wird. Leider gibt es in dieser Analyse von Sekundärdaten keine Angaben zum Funktionszustand und der Krankheitsaktivität, sodass

keine Aussage dazu getroffen werden kann, inwieweit die Abnahme der fachärztlichen und rheumaspezifischen Medikation mit einer höheren beziehungsweise niedrigeren Krankheitsaktivität einhergeht [4].

### 5.2 Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern

Im methodischen Hintergrund wurde die Abgrenzung zwischen Primär- und Sekundärdaten erklärt und auf die Vor- und Nachteile beider Datenarten eingegangen. In der Beschreibung der Primärdaten ist bereits auf das Problem der systematischen Verzerrung (Bias) in epidemiologischen Studien am Beispiel des Recall Bias verwiesen worden [74,132]. Werden also beispielsweise schwerer Erkrankte und weniger schwer Erkrankte nach möglichen Expositionen befragt, erinnern sich schwerer Erkrankte in der Regel besser an Expositionen als Personen, die weniger schwer bzw. gar nicht erkrankt sind. Ein weiterer Bias, der bei Primärdatenerhebungen auftreten kann, ist der so genannte Non-Response Bias, also eine Verzerrung durch unterschiedliche Teilnahmeraten verschiedener Gruppen. Während der Recall Bias eher der Obergruppe des Informationsbias zugeordnet wird, ist der Non-Response Bias ein klassischer Selektionsbias, der den Einschluss der Studienteilnehmer beeinflusst [132]. Dass unterschiedliche Subgruppen einer befragten Population unterschiedlich antworten, ist in zahlreichen Studien beobachtet worden. Tendenziell sind demographische Charakteristika, wie Alter und Geschlecht, stark mit der Bereitschaft zur Teilnahme an einer Studie assoziiert. Non-Responder sind im Durchschnitt jünger und häufiger männlich als Responder [133–136]. Ebenso sind ein niedrigeres Haushaltseinkommen, ein niedrigerer Bildungsgrad und Arbeitslosigkeit mit einer höheren Chance für Non-Response verbunden [134,136,137]. Aber auch gesundheitsbezogenes Risikoverhalten, wie Tabak- oder Alkoholkonsum, ist mit einer verminderten Response assoziiert [133,138].

In der Versichertenbefragung im Rahmen von PROCLAIR differierten die Responseraten der zwölf Strata (nach den Altersklassen 18-49, 50-64 und 65-79, nach Geschlecht und nach Subtyp der rheumatoiden Arthritis M05 und M06) stark (Tabelle 7). Die höchste Response zeigten seropositive Frauen im Alter von 18-49 (60,9%), während die niedrigste Response bei den seronegativen Männern

im Alter von 18-49 (17,5%) auftrat.

Tabelle 7: Response der Patientenbefragung in den zwölf Strata nach Alter, Geschlecht und Subtyp der rheumatoiden Arthritis

	Männer		Männer Frauen		uen
Alter	M05	M06	M05	M06	
18-49	30,6%	17,5%	60,9%	30,4%	
50-64	47,1%	29,5%	45,1%	39,6%	
65-79	57,7%	38,7%	54,7%	39,7%	

Es ließ sich auch in PROCLAIR feststellen, dass mit zunehmendem Alter die Responseraten tendenziell steigen (besonders stark bei Männern) und Frauen in elf der zwölf Strata eine höhere Response als Männer aufwiesen. Besonders stark imponierte allerdings auch der Unterschied zwischen seropositiven und seronegativen Versicherten. Ein Übersichtsartikel zu medizinischen Studien in Europa konnte in Publikationen aller eingeschlossener Länder feststellen, dass Frauen grundsätzlich eine höhere Response aufwiesen als Männer und die Response darüber hinaus mit zunehmendem Alter stieg [139].

Viele Studien unterliegen einer ungleichen Response der Befragten. Für die Aussagekraft einer Studie kann dies problematisch sein, da die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Besonders wenn das untersuchte Outcome von den Faktoren abhängt, von denen auch die Response abhängt, kann ein Non-Response Bias schwer wiegen. Sofern von den schlecht Versorgten weniger als von gut versorgten Patienten antworten, so würde die Güte der Versorgung systematisch überschätzt werden. Um abzuschätzen, inwieweit ein Non-Response Bias die Studienergebnisse beeinflusst, wird empfohlen, eine Non-Response Analyse durchzuführen [132]. Häufig liegen über die Non-Responder allerdings nur rudimentäre Informationen vor, sodass oft keine Aussagen zu Unterschieden zwischen Respondern und Non-Respondern sowie zum Einfluss

der Non-Response auf die Studienergebnisse getroffen werden können.

In Studien, in denen die zu befragenden Personen aus Abrechnungsdaten selektiert werden, gibt es den, im Vergleich zu vielen anderen Studien, unschätzbaren Vorteil, dass über Responder und Non-Responder die gleichen Informationen aus den Abrechnungsdaten zur Verfügung stehen. Insgesamt wurden im Rahmen der Befragung von Versicherten mit rheumatoider Arthritis in PROCLAIR 6.193 Versicherte befragt (3.140 Responder und 3.053 Non-Responder), von denen die vollständigen Abrechnungsdaten zur Verfügung standen. Entsprechend der unterschiedlichen Responseraten waren Responder im Durchschnitt älter (66 Jahre vs. 62 Jahre), seltener männlich und seltener seronegativ als Non-Responder (Tabelle 8). Hinsichtlich der antirheumatischen Medikation zeigten sich bei den Respondern jeweils höhere Anteile versorgter Versicherter. Während beispielsweise mehr als jeder zweite Responder (53%) ein cDMARD erhielt, wurde nur jeder dritte Non-Responder (34%) mit diesem versorgt. Ebenso unterschied sich der Anteil von Versicherten mit mindestens einem Besuch bei einem Rheumatologen im Jahr 2014 (62% bei den Respondern vs. 45% bei den Non-Respondern).

Tabelle 8: Vergleich der Responder und Non-Responder der Befragung in PROCLAIR

Charakteristika	Responder (n=3.140)	Non-Responder (n=3.053)	
Durchschnittsalter	66 Jahre	62 Jahre	
Anteil Männer	46%	53%	
Anteil seronegativer Typ	46%	55%	
>=1 cDMARDs	53%	34%	
>=1 bDMARDs	17%	10%	
>=1 Glukokortikoid	51%	38%	
>=1 Rheumatologenkontakt	62%	45%	
>=1 Krankenhausaufenthalt	31%	28%	

Der Anteil von Versicherten mit mindestens einem stationären Krankenhausaufenthalt (unabhängig des Behandlungsanlasses) unterschied sich in Relation zu den demographischen Charakteristika und der rheumaspezifischen Versorgung zwischen Respondern und Non-Respondern nur geringfügig.

Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Gruppe der Non-Responder der Anteil an Versicherten mit einer Fehldiagnose zur rheumatoiden Arthritis höher ist. Dies lässt sich durch die Annahme begründen, dass die Prävalenz der seronegativen rheumatoiden Arthritis in Relation zur seropositiven Arthritis überraschend hoch ausfällt, diese Patienten aber gleichzeitig schlechter versorgt werden [2,7]. Wenn man jedoch bedenkt, dass Responder um 37% häufiger mindestens einmal beim Rheumatologen vorstellig wurden und dieser als ein Prädiktor für eine valide Diagnose angesehen wird, dann überraschen die Relationen der medikamentösen Versorgung. Responder erhalten um 70% häufiger bDMARDs und um 55% häufiger cDMARDs. Responder erhielten also im Vergleich zu Non-Respondern und ihrem Anteil an fachärztlicher Betreuung überproportional häufig eine spezifische antirheumatische Medikation. Daraus kann geschlossen werden, dass Non-Responder häufiger keine rheumatoide Arthritis hatten, beziehungsweise, dass diese insgesamt eine niedrigere Krankheitslast hatten. Dies würde zu den epidemiologischen Grundannahmen passen, dass Patienten, die gar nicht oder weniger schwer betroffen sind, seltener an Studien teilnehmen als Patienten, die schwer betroffen sind [132]. Bei der Interpretation der Befragungsergebnisse muss demnach bedacht werden, dass an der Befragung tendenziell Personen mit einer etwas höheren Krankheitslast teilgenommen haben könnten.

Durch die Analyse aller Abrechnungsdaten und den Vergleich mit der bestehenden Literatur kann diese Limitation für die Gesamtergebnisse vernachlässigt werden. Anhand der Ergebnisse zum Anteil von Patienten in rheumatologischer Behandlung kann dies am Beispiel des Papers zur Versorgung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland verdeutlicht werden [7]. Gemäß der Analyse der Abrechnungsdaten aller Versicherten mit angenommener rheumatoiden Arthritis waren 40,3% aller Patienten in rheumatologischer Behandlung. Die Ana-

lyse der Abrechnungsdaten der an der Befragung teilgenommenen Patienten zeigte hingegen einen Anteil von 67,5% (dies weicht vom Anteil aus Tabelle 7 ab, da sich dieser Wert im Paper nur auf die 2.535 Responder bezieht, die ihre rheumatoide Arthritis bestätigt haben). Je nach Datenquelle unterschied sich der ermittelte Anteil rheumatologisch betreuter Patienten also, wobei der "wahre Wert" vermutlich im Mittel beider Werte zu finden ist. Mit Hilfe der Kassendaten wird der Anteil unterschätzt, da in den Nenner falsch positive Versicherte eingehen. Im Rahmen der Befragungsanalyse zeigte sich, dass 80% der Responder ihre Diagnose "rheumatoide Arthritis" bestätigten. Unter der Annahme, dass in einer Patientenbefragung die schwerer Betroffenen tendenziell häufiger teilnehmen, so ist hier im Gegenzug von einer Überschätzung der Versorgungsroutine auszugehen. Ob es nun 40% oder 68% der Erkrankten sind, die rheumatologisch betreut werden, ist nachrangig; von größerer Bedeutung sind die Trends, die sich in beiden Analysen gleich abzeichneten. Mit Zunahme des Alters nahm der Anteil rheumatologisch betreuter Patienten ab. Ebenso zeigte sich in beiden Analysen, dass seronegative Patienten seltener rheumatologisch versorgt werden als seropositive Patienten. Auch die Ergebnisse zur antirheumatischen Medikation und andere Studienergebnisse ließen sich prinzipiell in beiden Kohorten replizieren, sodass sich der Bedarf der Verbesserung der Versorgung in Subgruppen unabhängig von dem Gesamtanteil rheumatologisch versorgter Patienten darstellt [2].

#### 5.3 Stärken und Schwächen

Bezüglich der publikationsspezifischen Stärken und Schwächen soll an dieser Stelle auf die Einzelarbeiten verwiesen werden. Ziel dieses Abschnittes ist vielmehr die Gesamteinordnung der Stärken und Schwächen der Dissertation in ihrer Gesamtheit.

#### 5.3.1 Schwächen

Auch wenn bedingt durch die freie Kassenwahl, die seit 1996 gilt, und Zusatzbeiträge, die seit 2009 erhoben werden können, Bewegung in den Versicherungsmarkt der Krankenkassen gekommen ist, gibt es noch immer relevante soziodemographische Unterschiede zwischen einzelnen Kassen [79].

Studien konnten darüber hinaus Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von Asthma, Diabetes mellitus, der koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Neurodermitis zeigen [78,80,140,141]. Inwieweit auch bei muskuloskelettalen Erkrankungen Unterschiede in der Prävalenz zwischen verschiedenen Kassen vorliegen, ist bis zur Durchführung der PROCLAIR Studie nicht untersucht worden [6]. In einer dann folgenden Auswertung der Daten des Jahres 2013 des Sozio-ökonomischen Panels schwankte die Prävalenz chronischer Gelenkerkrankungen zwischen 16,8% bei IKK Versicherten und 24,7% bei DAK Versicherten, wobei die Prävalenz der BARMER GEK Versicherten (20,9%) nah an die Gesamtprävalenz kam (20,7%) [6]. Auch wenn gezeigt werden konnte, dass die BARMER GEK mit Gesamtdeutschland vergleichbare Prävalenzen von muskuloskelettalen Erkrankungen hat, ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf Gesamtdeutschland auf Grund der Unterschiede in der Soziodemographie eingeschränkt. Dennoch bestätigten sich viele Ergebnisse mit denen der aktuellen Literatur, sodass sie insgesamt plausibel erscheinen.

Eine weitere Limitation liegt in der fehlenden klinischen Validierung der Diagnose der rheumatoiden Arthritis. Grundsätzlich besteht bei Sekundärdatenanalysen die Gefahr der Prävalenzüberschätzung, die je nach Algorithmus zur Patientenidentifikation unterschiedlich groß ist. Im Rahmen der Versichertenbefragung wurde jedoch die rheumatoide Arthritis durch Selbstangaben von 80,7% der Befragten bestätigt. In Bezug auf Durchführbarkeit und Planung muss weiterhin bedacht werden, dass Linkage-Studien mit einem relevanten finanziellen und zeitlichen Aufwand sowie mit hohen datenschutztechnischen Hürden verbunden sind.

#### 5.3.2 Stärken

Während reine Sekundärdatenanalysen der mangelnden Diagnosesicherheit als Limitation unterliegen, erlaubt es ein Linkage von Abrechnungs- und Befragungsdaten anhand von Patienten mit bestätigter Diagnose valide und krankheitsspezifische Aussagen zu treffen. Durch die Routinedaten der BARMER GEK liegen vollständige Angaben zu allen Leistungen vor, die zu Lasten der GKV abgerechnet wurden. Neben der vollständigen Abbildung des Versorgungs-

geschehens sind somit auch Analysen der Versorgung im Zeitverlauf möglich. Dennoch fehlen in Abrechnungsdaten unter anderem patientenberichtete Angaben, wie beispielsweise zur Krankheitsschwere. Im Rahmen des Linkage mit den Angaben aus der Befragung konnte die Datengrundlage um viele relevante Aspekte erweitert werden.

Als größte Stärke ist die Erfassung rheumatologisch und nicht rheumatologisch versorgter Patienten zu nennen. In der rheumatologischen Versorgungsforschung mit klinischen Outcomes waren zuvor ausschließlich Kollektive in fachärztlicher Behandlung im Fokus. Die Annahme, dass Patienten ohne fachärztliche Behandlung deutlich seltener rheumaspezifisch medikamentös behandelt werden, bestätigte sich trotz einer vergleichbaren Krankheitsaktivität.

## 6. Schlussfolgerungen

Auch wenn sich die Versorgung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert hat und die Krankheitseinschränkungen abgenommen haben, gibt es noch immer Verbesserungspotential in der Routineversorgung. Von 16-Jährigen mit juveniler idiopathischer Arthritis erreicht nur ca. ein Drittel die fachärztliche Erwachsenenversorgung [1]. Zwar werden erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis entsprechend ihres erhöhten Risikoprofils häufiger gegen Influenza und Pneumokokken geimpft, allerdings liegen die Impfquoten in den meisten Regionen Deutschlands dennoch weit unter den Empfehlungen [3]. Mit zunehmendem Alter, beziehungsweise abnehmender Mobilität der Betroffenen sinkt der Anteil rheumatologisch betreuter Patienten und die medikamentöse Versorgung nimmt stark ab [5]. Mit der Zunahme von zusätzlichen Krankheiten sinkt, unabhängig vom höheren Alter bei höherer Komorbidität, ebenfalls der Anteil rheumatologisch versorgter Patienten und das trotz Zunahme der Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis [4,10].

Für eine ausreichende Versorgung muss, so wie bereits von der DGRh gefordert, die Zahl der niedergelassenen Rheumatologen erhöht werden. Es konnte gezeigt werden, dass nur die fachärztliche Betreuung ein Garant für eine suffiziente medikamentöse Therapie ist. Während die Transition von jungen chronisch krank-

en Menschen zunehmende wissenschaftliche Aufmerksamkeit erhält, ist die Akzeptanz von Versorgungsmängeln bei älteren Betroffenen und Pflegeheimbewohnern ausgeprägter. Im Hinblick auf die Forschungsergebnisse dieser Arbeit sollte neben den Transitionsprogrammen die Versorgung der älter und immobil werdenden Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gestärkt werden, da bedingt durch den demographischen Wandel und die gesteigerte Lebenserwartung von Patienten mit rheumatoider Arthritis ihr Anteil zunehmen wird.

Für weitere Forschungsprojekte sollte sich der Frage gewidmet werden, wie die rheumatologische Versorgung von immobilen Patienten im Pflegeheim gewährleistet werden kann und ob bei älteren Patienten das Fehlen einer antirheumatischen Medikation (auch im Kontext von Polymedikation) Einfluss auf die Krankheitsaktivität nimmt. Bezogen auf die generelle Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis stellt sich die Frage nach den Gründen für eine fehlende fachärztliche Betreuung. Erst dadurch lässt sich klären, inwieweit das Angebot an Rheumatologen ausgebaut werden muss und welche Zielgruppen dabei besonders profitieren und daher angesprochen werden sollten.

#### 7. Literaturverzeichnis

- Luque Ramos A, Hoffmann F, Albrecht K, Klotsche J, Zink A, Minden K.
   Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(2):269-75.
- Albrecht K, Luque Ramos A, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A.
   Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis. Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung. Z
   Rheumatol. 2018;77(2):102-12.
- 3. Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison to age- and sex-matched controls. Rheumatol Int. 2016;36(9):1255-63.
- 4. Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Callhoff J, Albrecht K. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to a questionnaire survey.

  J Rheumatol. 15.01.2019 [epub ahead of print].
- Luque Ramos A, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Rheumatologic care of nursing home residents with rheumatoid arthritis - a copmarison of the year before and after nursing home admission. Rheumatol Int. 2017;37(12):2059-64.
- Luque Ramos A, Hoffmann F. Kassenunterschiede bei muskuloskelettalen Erkrankungen - Ergebnisse des sozioökonomischen Panels. Z Rheumatol. 2017;76(3):238-44.
- Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F.
   Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten - Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. Z Rheumatol. 2016;75(8):819-27.

- 8. Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis-results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study.

  Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(7):766-74.
- Callhoff J, Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Albrecht K. The Association
  of Low Income with Functional Status and Disease Burden in German
  Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Cross-sectional
  Questionnaire Survey Based on Claims Data. J Rheumatol. 2017;44(6):
  766-72.
- Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, Redeker I, Zink A. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. Rheumatology. 2018;57(2):329-36.
- Strangfeld A. Epidemiologie und gegenwärtige Versorgung von Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen - Überblick. Drug Res. 2015;65(1):3 4.
- Zink A, Minden K, List S. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen.
   Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut.
   2010.
- Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland. Z Rheumatol. 2016;75(4):346-53.
- Schneider M. Rheumatoide Arthritis. In: Hettenkofer HJ, Schneider M,
   Braun J (Hrsg.). Rheumatologie: Diagnostik Klinik Therapie. Stuttgart &
   New York: Thieme. 2014:134-58.
- 15. Alamanos Y, Voulgari P, Drosos A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2006;36(3):182-8.
- 16. Symmons D, Mathers C, Pfleger B. The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000. 2002. Verfügbar unter: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\_rheumatoidarthritis.pdf [29.08.2018].

- 17. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology. 2002;41(7):793-800.
- 18. Källberg H, Vieira V, Holmqvist M. Regional differences regarding risk of developing Rheumatoid Arthritis in Stockholm County, Sweden: Results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. Scand J Rheumatol. 2013;42(5):337-43.
- Costenbader KH, Chang S-C, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. Arch Intern Med. 2008;168(15):1664-70.
- 20. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. Environ Health Perspect. 2010;118(7):957-61.
- 21. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. Scand J Rheumatol. 1989;79:33-44.
- 22. Symmons D. Epidemiology and the rheumatic diseases. In: Watts R, Conaghan P, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U (Hrsg.). Oxford textbook of rheumatology. Oxford: University Press. 2013:203-11.
- 23. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, 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. 2009;48(6):650-7.
- 24. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Mau W, Flügge C, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Berlin & Heidelberg: Springer. 2011.
- 25. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Berlin & Heidelberg: Springer. 2001.
- 26. Arnett F, Edworthy S, Bloch D. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.

- 27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8.
- 28. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan E, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology. 2003;42(1):6-13.
- 29. Van der Kooij S, De Vries-Bouwstra JK, Goekhoop-Ruiterman Y, Ewals J, Han K, Hazes J. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61(1):4-12.
- 30. Mottonen T, Hannonen P, Korpela MM, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(4):894-8.
- 31. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheits-modifizierenden Medikamenten. 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/060-004l\_S2e\_Therapie\_rheumatoide\_Arthritits\_krankheitsmod\_Med\_2018-08.pdf [29.08.2018].
- 32. Fassmer AM, Garbe E, Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. Pharmacol Res Perspect. 2016;4(5):e1-8
- 33. Brune K, Manger B. Rheumatische Erkrankungen. In: Lemmer B, Brune K (Hrsg.). Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie. Berlin & Heidelberg: Springer. 2004:367-88.
- 34. Stier-Jamer M, Liman W, Stucki G, Braun J. Structures of acute rheumatic care. Z Rheumatol. 2006;65(8):747-60.

- 35. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek HJ, Mau W, et al. Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie - Update 2016. Z Rheumatol. 2017;76(3):195-207.
- 36. Lakomek HJ, Lang B, Neeck G, Jung J. Strukturqualität akutrheumatologischer Kliniken. In: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.). Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Heidelberg: Steinkopff. 2007:557-67.
- 37. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie Ein aktueller Stand. Z Rheumatol. 2014;73(2):115-22.
- Zink A, Huscher D. Die Bedeutung entzündlich-rheumatischer
   Erkrankungen aus sozialmedizinischer Sicht. Internist Prax. 2007;47(2):319.
- 39. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Kommision Versorgung. Memorandum Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland. 2008. Verfügbar unter: http://dgrh.de/?id=8878 [29.08.2018].
- 40. Zink A. Versorgung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in Deutschland am Beispiel der rheumatoiden Arthritis. In: Hettenkofer HJ, Schneider M, Braun J (Hrsg.). Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie. Stuttgart & New York: Thieme. 2014:25-8.
- 41. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1803-8.
- 42. Strahl A, Schneider O, Frankenhauser-Mannuss J, Knapstein S, Hermann C, Lembeck B, et al. Prävalenz, Komorbidität und interdisziplinäre Versorgung der Rheumatoiden Arthritis Versicherungsdaten zur ambulanten und stationären Versorgung in Baden-Württemberg. Z Rheumatol. 2018;77(2):113-26.
- Braun J, Kruger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ.
   Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions.
   Dtsch Arztebl Int. 2017;114(12):197-203.

- Kapetanovic MC, Lindqvist E, Simonsson M, Geborek P, Saxne T, Eberhardt K. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. Scand J Rheumatol. 2010;39(5):353-9.
- 45. Fiehn C. Rheumatoide Arthritis das kardiovaskuläre Risiko ist hoch, aber beeinflussbar. Dtsch Med Wochenschr. 2013;138(5):202–4.
- 46. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis. 2014;73(1):62-8.
- 47. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:158.
- 48. Warnatz K, Goldacker S, Gause AM. Impfempfehlungen der Kommission für Pharmakotherapie der DGRh. Z Rheumatol. 2013;72(7):687-9.
- 49. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology. 2013;52(1):53-61.
- 50. Wolfe F, Mitchell D, Sibley J, Fries J, Bloch D, Williams C. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(4):481-94.
- 51. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PLCM, Laan RFJM. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(3):362-
- 52. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta analysis of cohort studies. Rheumatology. 2009;48(10):1309-13.
- Minden K, Frosch M, Roth J, Holzinger D, Ganser G, Dannecker G, et al.Juvenile idiopathische Arthritis. In: Wagner N, Dannecker G (Hrsg.).Pädiatrische Rheumatologie. Berlin & Heidelberg: Springer. 2014:170-282.

- 54. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. J Rheumatol. 1996; 23(11):1975-80.
- 55. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(5):499-507.
- 56. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Juvenile idiopathische Arthritis 2018. Verfügbar unter: http://dgrh.de/juvenilearthritis000.html [29.08.2018].
- 57. McKeever A, Kelly MM. Growing up with juvenile idiopathic arthritis. MCN Am J Matern Child Nurs. 2015;40(1):2–8.
- 58. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, O'Neill PM, Clowes M, McDonagh J, et al.

  Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. Cochrane database Syst Rev. 2016;4:CD009794.
- 59. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Bericht zur Transition in der Rheumtologie. 2008. Verfügbar unter: http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user\_upload/Gutachten/2009/Anhang/Stellungn ahmen/DGRh.pdf [29.08.2018].
- 60. Ekim A, Kolay M, Ocakci AF. Readiness for transition from pediatric to adult care for adolescents with chronic heart disease. J Spec Pediatr Nurs. 2018;23(1):1-6.
- 61. Niewerth M, Minden K. Der schwierige Weg des Übergangs von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie. Arthritis und Rheuma. 2011;4:265-9.
- 62. Mannion ML, Xie F, Baddley J, Chen L, Curtis JR, Saag K, et al. Analysis of health care claims during the peri-transfer stage of transition from pediatric to adult care among juvenile idiopathic arthritis patients. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):49.
- 63. Cruikshank M, Foster HE, Stewart J, Davidson JE, Rapley T. Transitional care in clinical networks for young people with juvenile idiopathic arthritis: current situation and challenges. Clin Rheumatol. 2016;35(4):893-9.

- 64. Minden K, Niewerth M, Zink A, Ganser G. Transition-Clinic Der nicht immer einfache Übergang in die Rheumatologie für Erwachsene. Z Rheumatol. 2005;64(5):327-33.
- 65. Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):372-9.
- 66. Minden K, Niewerth M, Muther S. Berliner Transitions Programm Vom Jugendlichen zum Erwachsenen in der rheumatologischen Behandlung. Z Rheumatol. 2014;73(6):526-31.
- 67. McDonagh JE, Farre A. Are we there yet? An update on transitional care in rheumatology. Arthritis research & therapy. 2018;20(1):5.
- 68. Schrappe M, Pfaff H. Einführung in Konzept und Grundlagen der Versorgungsforschung. In: Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik Methodik Anwendung. Stuttgart: Schattauer. 2017:1-68.
- 69. Bundesärztekammer. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. 2004. Verfügbar unter: www.versorgungsforschungdeutschland.de/definition.pdf [21.02.2018].
- 70. Neugebauer EAM, Pfaff H, Schrappe M, Glaeske G. Versorgungsforschung -Konzept, Methoden und Herausforderungen. In: Kirch W, Badura B, Pfaff H (Hrsg.). Prävention und Versorgungsforschung. Berlin & Heidelberg: Springer. 2008:81-94.
- 71. Pfaff H. Versorgungsforschung Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach KW, Engelmann U, Halber M (Hrsg.). Gesundheitsversorgung und Disease Management Grundlagen und Andwendungen der Versorgungsforschung. Bern: Huber. 2003:5-19.
- 72. Pfaff H, Schrappe M. Einführung in die Versorgungsforschung. In: Pfaff H, Glaeske G, Neugebauer E, Schrappe M (Hrsg.). Lehrbuch Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer. 2011:2-57.
- 73. Swart E, Stallmann C, Powietzka J, March S. Datenlinkage von Primär- und Sekundärdaten Ein Zugewinn auch für die kleinräumige Versorgungsforschung in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(2):180-7.

- 74. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: Saunders. 2009.
- Bortz J, Döring N. Empirisch-quantitative Exploration. In: Bortz J, Döring N. (Hrsg.). Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. Berlin & Heidelberg: Springer. 2006:369-79.
- 76. AGENS. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse GPS Leitlinien und Empfehlungen. 2012. Verfügbar unter: https://www.uni-ulm.de/fileadmin/website\_uni\_ulm/ethkom/Hinweise/Leitlinien\_und\_Empfehlungen\_Gute\_Praxis\_Sekund%C3%A4ranalyse\_\_GPS\_\_\_2012\_.pdf [29.08.2018].
- 77. Hoffmann F, Glaeske G. Analyse von Routinedaten. In: Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg.). Lehrbuch Versorgungsforschung Systematik Methodik Anwendung. Stuttgart: Schattauer. 2011:317-22.
- 78. Hoffmann F, Icks A. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann - Gesundheitsmonitors. Gesundheitswesen. 2012;74(5):291-7.
- Schnee M. Sozioökonomische Strukturen und Morbidität in den gesetzlichen Krankenkassen. In: Böcken J, Braun B, Amhof R (Hrsg.).
   Gesundheitsmonitor 2008. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung. 2008:88-104.
- 80. Hoffmann F, Icks A. Do persons that changed health insurance differ from those who did not? The case of diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011;119(9):569-72.
- 81. Hoffmann F. Review on use of German health insurance medication claims data for epidemiological research. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(5):349-56.
- 82. March S, Hoffmann F. Datenlinkage Der neue Stein der Weisen? Eine kritische Bestandsaufnahme. Gesundheitswesen. 2017;79(8):654-664.
- 83. Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I, Bronnum-Hansen H. Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving. Scand J Public Health. 2011;39(7):12-6.
- 84. Bitzer EM. Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung und Versichertenbefragungen in der Qualitätsberichterstattung Potenzial, Probleme und Perspektiven. Gesundheitswesen. 2015;77(2):e26-31.

- 85. Ohlmeier C, Hoffmann F, Giersiepen K, Rothgang H, Mikolajczyk R, Appelrat HJ, et al. Verknüpfung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung mit Daten eines Krankenhausinformationssystems:

  Machbar, aber auch "nützlich"?. Gesundheitswesen. 2015;77(2):e8-14.
- 86. Maier B, Wagner K, Behrens S, Bruch L, Busse R, Schmidt D, et al. Deterministisches Record Linkage mit indirekten Identifikatoren: Daten des Berliner Herzinfarktregisters und der AOK Nordost zum Herzinfarkt. Gesundheitswesen. 2015;77(2):e15-9.
- 87. Schmidt CO, Reber K, Baumeister SE, Schminke U, Volzke H, Chenot JF. Die Integration von Primär- und Sekundärdaten in der Study of Health in Pomerania und die Beschreibung von klinischen Endpunkten am Beispiel Schlaganfall. Gesundheitswesen. 2015;77(2):e20-5.
- 88. March S, Powietzka J, Stallmann C, Swart E. Viele Krankenkassen, Fusionen und deren Bedeutung für die Versorgungsforschung mit Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland Erfahrungen aus der lidA-(leben in der Arbeit)-Studie. Gesundheitswesen. 2015;77(2):e32-6.
- 89. Stallmann C, Ahrens W, Kaaks R, Pigeot I, Swart E, Jacobs S. Individuelle Datenverknüpfung von Primärdaten mit Sekundär- und Registerdaten in Kohortenstudien: Potenziale und Verfahrensvorschläge Gesundheitswesen. 2015;77(2):e37-42.
- 90. March S, Rauch A, Thomas D. Datenschutzrechtliche Vorgehensweise bei der Verknüpfung von Primär- und Sekundärdaten einer Kohortenstudie: die lidA Studie. Gesundheitswesen. 2012;74:122-9.
- 91. Bitzer E, Seusser S, Lorenz C. Krankenhaus-Rangfolgen nach Ergebnisqualität in der Hüftendoprothetik Routinedaten mit oder ohne Patientenbefragungen? Teil 2: Patientenbefragung in Kombination mit Routinedaten. GMS Med Inf Biom Epidemiol. 2007;3(1):1-21.
- 92. March S, Antoni M, Kieschke J, Kollhorst B, Maier B, Muller G, et al. Quo Vadis Datenlinkage in Deutschland? Eine erste Bestandsaufnahme.

  Gesundheitswesen. 2018;80(3):e20-31.

- 93. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kerndokumentation Rheuma Methodik. 2018. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\_abr\_test\_logon?p\_uid=gast&p\_aid=0&p\_knoten=FID&p\_sprache=D&p\_suchstring=8255 [29.08.2018].
- 94. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kerndokumentation Rheuma Überblick. 2018. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\_abr\_test\_logon?p\_uid=gast&p\_aid=0&p\_knoten=FID&p\_sprache=D&p\_suchstring=7015 [29.08.2018].
- Albrecht K, Huscher D, Bischoff S. Versorgung der rheumatoiden Arthritis
   2014. Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. Z Rheumatol.
   2017;76(1):50-7.
- 96. Deutsches Rheumaforschungszentrum. RABBIT Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. 2018. Verfügbar unter: http://www.biologika-register.de/home/ [29.08.2018].
- 97. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al.

  Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. Rheumatology. 2012;51(8):1407-15.
- 98. Niewerth M, Minden K, Klotsche J, Horneff G. Biologikatherapie der juvenilen idiopathische Arthritis im jungen Erwachsenenalter. Z Rheumatol. 2014;73(6):532-40.
- 99. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Horneff G, Zink A. Biologikaregister JuMBO. Z Rheumatol. 2013;72(4):339-46.
- 100. Minden K, Niewerth M, Zink A. Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher. Arthritis und Rheuma. 2004;24(2):69-73.
- 101. Horneff G. BiKer Register. 2018. Verfügbar unter: http://biker-register.de/ [29.8.2018].
- 102. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. BiKer das Register der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie zur Biologikatherpaie 2018. Verfügbar unter: https://gkjr.de/forschungsprojekte/juvenile-idiopathische-arthritis/kinder-biologika-register-biker/fragestellung-konzept/ [29.08.2018].

- 103. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. JuMBO Juvenile Arthritis Methotrexate-Biologics longterm Obersvation. 2018. Verfügbar unter: https://gkjr.de/forschungsprojekte/juvenile-idiopathischearthritis/langzeitbeobachtung-jumbo/fragestellungkonzept/?L=0%27A%3D0 [29.08.2018].
- 104. Deutsches Rheumaforschungszentrum. PROCLAIR. 2018. Verfügbar unter: www.drfz.de/proclair [03.01.2018].
- 105. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Forschungsnetz Muskuloskelettale Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/forschungsnetzmuskuloskelettale-erkrankungen.php [29.08.2018].
- 106. Döring N, Bortz J. Stichproben für quantitative Studien. In: Döring N, Bortz J (Hrsg.). Forschungsmethoden und Evaluation. Berlin & Heidelberg: Springer. 2016:291-318.
- 107. McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology. 2007;46(1):161-8.
- 108. Aldiss S, Ellis J, Cass H, Pettigrew T, Rose L, Gibson F. Transition From Child to Adult Care 'It's Not a One-Off Event': Development of Benchmarks to Improve the Experience. J Pediatr Nurs. 2015;30(5):638-47.
- 109. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2287-93.
- 110. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):414-22.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2007;46(7):1157-60.
- 112. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3):387-93.

- 113. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, Roll P, Scharbatke EC, Ostermeier E, et al. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2012;32(6):1533-9.
- 114. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. Vaccine. 2015;33(12):1446-52.
- 115. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, Brown B, Dixon WG. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. PLoS One. 2016;11(4):e0153848.
- 116. Poethko-Müller C, Schmitz R. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5):845-57.
- 117. Theidel U, Kuhlmann A, Braem A. Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany: an analysis of statutory health insurance data on more than 850,000 individuals. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(44):743-50.
- 118. Reuss AM, Walter D, Feig M, Kappelmayer L, Buchholz U, Eckmanns T, et al. Influenza vaccination coverage in the 2004/05, 2005/06, and 2006/07 seasons: a secondary data analysis based on billing data of the German associations of statutory health insurance physicians. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(48):845-50.
- 119. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 2010;62(1):64-74.
- 120. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. 2015.
  Verfügbar unter:
  https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34
  \_15.pdf?\_\_blob=publicationFile [29.08.2018].

- 121. Fendler C, Saracbasi E, Dybowski F, Heldmann F, Braun J. [Practical problems by implementation of vaccination recommendations]. Z Rheumatol. 2012;71(2):147-50.
- 122. Michel M, Vincent FB, Rio S, Leon N, Marcelli C. Influenza vaccination status in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients receiving biologic DMARDs. Joint, bone, spine. 2016;83(2):237-8.
- 123. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):183.
- 124. Mohammad A, Hartery K, Bond U, Phelan M. Increased occurrence of cardiovascular events and comorbidities in a general rheumatology cohort. Ir J Med Sci. 2010;179(2):273-6.
- 125. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schopp M, Neuss M, et al. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. J Rheumatol. 2015;42(11):2029-37.
- 126. Albrecht K. Gender-spezifische Unterschiede der Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol. 2014;73(7):607-14.
- 127. Kleina T, Horn A, Suhr R, Schaeffer D. Zur Entwicklung der ärztlichen Versorgung in stationären Pflegeeinrichtungen Ergebnisse einer empirischen Untersuchung. Gesundheitswesen. 2017;79(05):382-7
- 128. Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Ärztliche Versorgung von Pflegeheimbewohnern: Ergebnisse der Studie "Inappropriate medication in patients with renal insufficiency in nursing homes". Z Gerontol Geriatr. 2016;49(8):727-33.
- 129. Flaig TM, Budnick A, Kuhnert R, Kreutz R, Drager D. Physician Contacts and Their Influence on the Appropriateness of Pain Medication in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(9):834-8.

- 130. Statistisches Bundesamt. Die Generation 65+ in Deutschland. 2015.
  Verfügbar unter:
  https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/201
  5/generation65/Pressebroschuere\_generation65.pdf?\_\_blob=publicationFi
  le [29.08.2018].
- 131. Kurch-Bek D, Sundmacher L, Gallowitz C, Tenckhoff B. Vertragsärztliche Versorgung von Patienten in beschützenden Einrichtungen und Heimen. Z Gerontol Geriatr. 2018;51(2):213-21.
- 132. Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W. Epidemiologische Methoden. Berlin & Heidelberg: Springer. 2012.
- 133. Wild TC, Cunningham J, Adlaf E. Nonresponse in a follow-up to a representative telephone survey of adult drinkers. J Stud Alcohol. 2001;62(2):257-61.
- 134. Yu S, Brackbill RM, Stellman SD, Ghuman S, Farfel MR. Evaluation of nonresponse bias in a cohort study of World Trade Center terrorist attack survivors. BMC Res Notes. 2015;8:42.
- 135. Corry NH, Williams CS, Battaglia M, McMaster HS, Stander VA. Assessing and adjusting for non-response in the Millennium Cohort Family Study.

  BMC Med Res Methodol. 2017;17(1):16.
- 136. Littman AJ, Boyko EJ, Jacobson IG, Horton J, Gackstetter GD, Smith B, et al. Assessing nonresponse bias at follow-up in a large prospective cohort of relatively young and mobile military service members. BMC Med Res Methodol. 2010;10:99.
- 137. Purdie DM, Dunne MP, Boyle FM, Cook MD, Najman JM. Health and demographic characteristics of respondents in an Australian national sexuality survey: comparison with population norms. J Epidemiol Community Health. 2002;56(10):748-53.
- 138. Klesges RC, Williamson JE, Somes GW, Talcott GW, Lando HA, Haddock CK.

  A population comparison of participants and nonparticipants in a health survey. Am J Public Health. 1999;89(8):1228-31.

- 139. Mindell J, Giampaoli S, Goesswald, Antje Kamtsiuris P, Mann C, Männistö S, Morgan K, et al. Sample selection, recruitment and participation rates in health examination surveys in Europe. BMC Med Res Methodol. 2015;15:78
- 140. Hoffmann F, Icks A. Diabetes "epidemic" in Germany? A critical look at health insurance data sources. Exp Clin Endocrinol Diabetes.2012;120(7):410-5.
- 141. Hoffmann F, Koller D. Verschiedene Regionen, verschiedene Versichertenpopulationen? Soziodemografische und gesundheitsbezogene Unterschiede zwischen Krankenkassen. Gesundheitswesen. 2017;79(1):e1-9

## 8. Anhang

## 8.1 Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe, keine anderen als die von mir angegeben Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Fischerhude, September 2018

Andres Luque Ramos

#### 8.2 Publikationsliste

## Beiträge in nationalen und internationalen Fachzeitschriften

Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Callhoff J, Albrecht K. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to a questionnaire survey.

J Rheumatol. 15.01.2019 [epub ahead of print].

Postler A, Luque Ramos A, Gorozny J, Günther KP, Lange T, Schmitt J, Zink A, Hoffmann F. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: an analysis based on health insurance claims data. Clin Interv Aging 2018;13:2339-2349.

Lange T, Luque Ramos A, Albrecht K, Günther KP, Jacobs H, Schmitt J, Hoffmann F, Gorozny J, Postler A. Verordnungshäufigkeit physikalischer Therapien und Analgetika vor dem Einsatz einer Hüft- bzw. Kniegelenks-Endoprothese. Orthopäde. 2018;47(12):1015-1023.

Seeger I, Luque Ramos A, Hoffmann F. Ambulante Notfallversorgung von Pflegeheimbewohnern – Auswertung von GKV-Routinedaten. Z Gerontol Geriatr. 2018;51(6):650-55.

Spreckelsen O, Luque Ramos A, Freitag M, Hoffmann F. Influenza vaccination rates before and after admission to nursing homes in Germany. Aging Clin and Exp Res. 2018;30(6):609-16.

Luque Ramos A, Hoffmann F, Spreckelsen O. Waiting times in primary care in dependence of insurance status – results of the Bertelsmann health monitor survey. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):191.

Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, Redeker I, Zink A. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. Rheumatology. 2018;57(2):329-36.

Albrecht K\*, Luque Ramos A\*, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A. Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis. Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung. Z Rheumatol. 2018;77(2):102-12. \*gemeinsame Erstautorenschaft

Luque Ramos A, Hoffmann F, Albrecht K, Klotsche J, Zink A, Minden K. Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(2):269–75.

Callhoff J, Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Albrecht K. The Association of Low Income with Functional Status and Disease Burden in German Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Cross-sectional Questionnaire Survey Based on Claims Data. J Rheumatol. 2017;44(6):766–72.

Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis-results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(7):766–74.

Luque Ramos A, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Rheumatologic care of nursing home residents with rheumatoid arthritis- a copmarison of the year before and after nursing home admission. Rheumatol Int. 2017;37(12):2059–64.

Luque Ramos A, Hoffmann F. Kassenunterschiede bei muskuloskelettalen Erkrankungen-Ergebnisse des sozioökonomischen Panels. Z Rheumatol. 2017;76(3):238-44 [5].

Luque Ramos A\*, Ohlmeier C\*, Enders D, Linder R, Horenkamp-Sonntag D, Prochaska JH, Mikolajczyk R, Garbe E. Initiation and duration of dual antiplatelet therapy after inpatient percutaneous coronary intervention with stent implantation in Germany: an electronic healthcare database cohort study. ZefQ. 2017;120:31-38. \*gemeinsame Erstautorenschaft

Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Influenza- und Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen: Eine Sekundärdatenanalyse. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/02. Berlin 2017.

Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Inlfuenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison to age- and sex-matched controls. Rheumatol Int. 2016; 36(9):1255-63.

Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten - Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. Z Rheumatol. 2016;75(8):819-27 [7].

Fassmer AM\*, Luque Ramos A\*, Boiselle C, Dreger S, Helmer S, Zeeb H.

Tabakkonsum und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen im Jugendalter –

Eine Analyse der KIGGS Daten. Das Gesundheitswesen. 17.11.2016 [epub ahead of print]. \*gemeinsame Erstautorenschaft.

## Wissenschaftliche Vorträge

Luque Ramos A, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F.

Was unterscheidet Non-Responder von Respondern in einer Befragung von Versicherten einer Krankenkasse mit rheumatoider Arthritis. AGENS Methodenworkshop, Oldenburg, 13.-14.3.2017.

Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Influenza- und Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen: Eine Sekundärdatenanalyse. Vortrag anlässlich der Preisverleihung des Wissenschaftspreises regionalisierte Versorgungsforschung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin, 28.1.2017.

Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Schmerzen und depressive Symptomatik bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Ergebnisse der PROCLAIR Studie. 23. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie, Bochum, 25.11.2016

Callhoff J, Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F, Albrecht K. The association of low income with functional status and disease burden in German patients with rheumatoid arthritis: results of a questionnaire survey based on claims data. 16<sup>-</sup> EULAR Kongress, London, 8.-11.6.2016.

Luque Ramos A, Ohlmeier C, Czwikla J, Enders D, Linder R, Horenkamp-Sonntag D, Timmer A, Mikolajczyk R, Garbe E. Häufigkeit und Adhärenz der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach stationärer perkutaner koronarer Intervention. 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Leipzig, 24.9-27.9.2013.

#### Wissenschaftliche Poster

Luque Ramos A, Albrecht K, Zink A, Hoffmann. Rheumatologische Versorgung von Pflegeheimbewohnern mit rheumatoider Arthritis – Ein Vergleich des Jahres vor und nach Aufnahme in ein Pflegeheim. 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Stuttgart, 6.9.-10.9.2017.

Albrecht K, Luque Ramos A, Zink A, Hoffmann F. Unzureichende Versorgung von Betroffenen mit RA und Diabetes mellitus – Ergebnisse einer Verknüpfung von Befragungs- und Abrechnungsdaten. 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Stuttgart, 6.9.-10.9.2017.

Hoffmann F, Luque Ramos A, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Influenza- und Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen – Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse. 15. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, Berlin, 05.10.-07.10.2016.

Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Influenza- und Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen – Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse. 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Frankfurt, 31.8.-3.9.2016.

Callhoff J, Albrecht K, Hoffmann F, Luque Ramos A, Zink A. Bei RA-Patienten <65 Jahre ist niedriges Einkommen mit schlechterer Funktionskapazität und höherer Krankheitslast assoziiert. 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Frankfurt, 31.8.-3.9.2016.

#### 8.3 Lebenslauf

Ausbildung

10/2013 – 07/2015 Masterstudium Public Health an der Universität

Bremen mit dem Schwerpunkt Versorgungsforschung

und Gesundheitssystem

10/2010 – 09/2013 Bachelorstudium Public Health (Schwerpunkt

Gesundheitsplanung und -management) und

Rechtswissenschaften (Schwerpunkt Öffentliches

Recht) an der Universität Bremen

08/2002 – 06/2009 Besuch des Mariengymnasiums Jever mit Erwerb der

allgemeinen Hochschulreife

Berufserfahrungen

**09/2017 – heute** Beauftragter der externen stationären

Qualitätssicherung bei der Gesundheit Nord gGmbH -

Klinikverbund Bremen

**08/2015 – 07/2019** Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Department für

Versorgungsforschung der medizinischen Fakultät der

Universität Oldenburg in der Abteilung ambulante

Versorgung und Pharmakoepidemiologie (Leitung

Prof. Dr. Falk Hoffmann (von 09/2017 bis 07/2019

in Teilzeit beschäftigt))

10/2012 – 06/2015 Praktikant (6 Monate) und studentische Hilfskraft am

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und

Epidemiologie – BIPS in der Abteilung Klinische

Epidemiologie (Leitung Prof. Dr. Edeltraut Garbe)

11/2011 – 06/2012 Studentische Hilfskraft an der Jade Hochschule

Oldenburg in der Abteilung Technik und Gesundheit

für Menschen (Leitung Prof. Dr. Frauke Koppelin)

Sonstiges:

12/2016 Ehrung mit dem Wissenschaftspreis für regionalisierte

Versorgungsforschung des Zentralinstituts für die

kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI)

**09/2015** Ehrung mit dem Nachwuchspreis der Deutschen

Gesellschaft für medizinische Informatik, Biometrie

und Epidemiologie (GMDS) im Bereich der

Epidemiologie