

Z Rheumatol 2019 · 78:660–669
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0653-4>
 Online publiziert: 4. Juni 2019
 © Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

E. Edelmann, Bad Aibling
 W. Graninger, Graz
 W. Mau, Halle/Saale
 P.M. Villiger, Bern



A. Lauter¹ · K. Triantafyllias² · R. Leiß¹ · C. Amberger³ · J. Engels⁴ · M. Hesse⁵ ·
 M. Jendro⁶ · J. Gilly⁷ · M.-L. Stadelmann⁸ · W. Ziese⁹ · D. Wollschläger¹⁰ · M. Dreher¹ ·
 B. Pfeiff² · J. Weinmann-Menke¹ · T. Panholzer¹⁰ · A. Schwarting^{1,2}

¹ Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

² ACURA Rheumakliniken Rheinland-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland

³ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Bad Neuenahr, Deutschland

⁴ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Koblenz, Deutschland

⁵ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Bad Kreuznach, Deutschland

⁶ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Kaiserslautern, Deutschland

⁷ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Landau, Deutschland

⁸ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Wittlich, Deutschland

⁹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Trier, Deutschland

¹⁰ Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

ADAPThERA – Landesweit transsektorales Versorgungsnetzwerk für Patienten mit früher rheumatoider Arthritis zeigt anhaltende Remissionen in der Regelversorgung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist von potenziell destruirend verlaufendem Charakter. Fatale Verläufe gehören dank wirksamer Medikamente glücklicherweise größtenteils der Vergangenheit an. Eine suffiziente Versorgung besteht aber in Deutschland nach wie vor nicht.

In Deutschland leiden rund eine halbe Million Menschen an RA [1]. Obgleich eine Heilung weder möglich noch in greifbarer Nähe ist, verbesserte sich die Prognose der Erkrankten in den letzten Jahren dramatisch. Zentral ist dabei eine entschlossene Treat-to-Target (T2T) Therapie mit „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs), idealerweise innerhalb des „window of opportunity“ von 12 Wochen [2, 3]. Als realistisches Ziel

kann v. a. bei früh anbehandelten Patienten das Erreichen einer Krankheitsremission gesehen werden [2]. Mehr und mehr rückt dabei das Ziel nachhaltig anhaltender Remissionen in den Fokus. In der neuen Auflage der EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen findet der Begriff nun Einzug [4], wobei eine offizielle Definition für eine nachhaltige Remission derzeit weder zeitlich noch inhaltlich existiert. Daten aus größeren deutschen RA-Kohorten liegen zum Zeitpunkt der Recherche nicht vor.

Erhebliche versorgungsstrukturelle Defizite lassen eine adäquat frühe Diagnose in Deutschland nur in ungenügendem Umfang zu. Die geforderte Verzwei- bis Verdreifachung der personellen Kapazitäten durch internistische Rheumatologen steht allerdings nicht

einmal in mittelfristiger Aussicht [5]. Zusätzlich zu der personellen Ressourcenknappheit wird die rheumatologische Versorgung weiterhin durch die extrem hohen Kosten für Biologikatherapien limitiert, da eine großzügigere Verwendung zum gegenwärtigen Zeitpunkt den finanziellen Rahmen des deutschen Gesundheitssystems sprengen würde. Aus ethischer Perspektive ergibt sich die Herausforderung einer gerechten Allokation dieser Behandlungsoption. Ein Gedanken der gesundheitsökonomischen Einschränkungen gilt es, den individuellen Anspruch eines bestmöglichen Therapieergebnisses mit einem gesellschaftlich tragfähigen Mittelaufwand in Einklang zu bringen.

Für die Zukunft der Patienten entscheidende Zeit verstreicht allein beim Warten auf ihre Termine – knapp

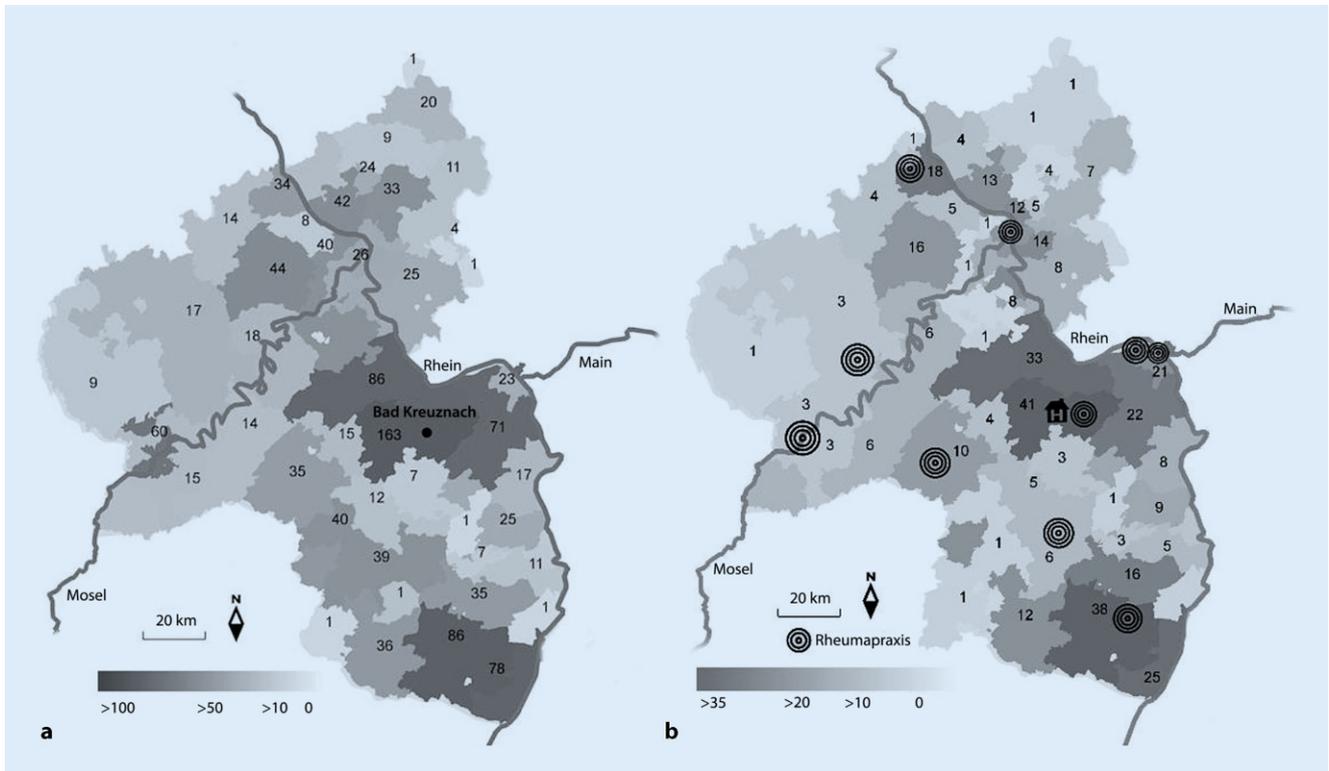


Abb. 1 ▲ Geographische Verteilung **a** aller Anmeldungen, **b** aller eingeschlossenen Patienten. Eigene Darstellung, erstellt mit StepMap®

10 Wochen im bundesweiten Durchschnitt [6], wobei korrelierend mit der Versorgungsdichte von einem erheblichen Stadt-Land-Gefälle auszugehen ist. Forschungsergebnisse des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) zeigen, dass weniger als ein Fünftel aller RA-Patienten eine Symptombdauer von höchstens 3 Monaten zum Zeitpunkt der rheumatologischen Erstvorstellung aufweist. Die mittlere Symptombdauer beim ersten Rheumatologenkontakt beträgt mehr als 1 Jahr [7]. Durch das landesweite Rheumanetzwerk ADAPThera, welches 2012 ins Leben gerufen wurde, soll die Versorgung von Früharthritispatienten flächendeckend in Rheinland-Pfalz (RLP) verbessert werden. Neue RA-Verdachtsfälle melden die Primärversorger der ADAPThera-Koordinationszentrale im Rheumazentrum RLP. Das Zentrum kümmert sich nach Sichtung und Selektion um eine zeitnahe Terminvergabe in einer der teilnehmenden rheumatologischen Schwerpunktpraxen. Den Spezialisten kommt die Aufgabe zu, den Verdacht zu überprüfen, die Patienten nach Si-

cherung der Diagnose und Einwilligung in das Netzwerk einzuschließen und sie anschließend engmaschig zu betreuen. Sowohl die Terminvergabe als auch der endgültige Einschluss sind dabei nicht an einen bestimmten Versicherungsstatus gekoppelt.

Material und Methoden

Das Versorgungsnetzwerk ADAPThera gründet auf einer Kooperation zwischen der Kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz (KV RLP), den Hausärzten, den internistischen Rheumatologen und dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz. Es soll eine Carrier-Funktion aus dem primären in den sekundären Versorgungssektor für alle in RLP neu an RA erkrankten Menschen leisten. Zentrales Instrument bildet ein Anmeldeformular, auf dem die Hausärzte pathologische Befunde (2 oder mehr schmerzhafte, geschwollene Gelenke; erhöhte Entzündungsparameter [BSG, CRP]; Morgensteifigkeit > 30 min) indizieren und der ADAPThera-Koordinationszentrale übersenden können. Hier erfolgt

die Evaluation der Kriterien im Sinne eines primären Selektionsschrittes. Für ausgewählte Patienten arrangiert die Koordinationszentrale einen möglichst zeit- und wohnortnahen Termin in einer der landesweit beteiligten ADAPThera-Schwerpunktpraxen. Zur Erfassung der Krankheitsaktivität, Funktionskapazität, Depression und Lebensqualität kommt bei ADAPThera eine Batterie an Instrumenten zum Einsatz. Vierteljährliche Erhebungen umfassen:

1. Anamnese, körperliche Untersuchung, Berechnung der Krankheitsaktivität, Anpassung des Therapieregimes,
2. Blutentnahmen (Serum- und Plasma-proben zum Aufbau einer Biobank für die Entwicklung von Biomarkern, bei der Erstvorstellung einschließlich Zellgewinnung zwecks genetischer Untersuchungen),
3. Fragebögen: WHO5, FFBH, HAQ, PHQ9, FACIT-F, EQ-5D.

Lokal erhobene Daten werden via „RheumaDok“ (Dokumentationssystem des Berufsverbandes Deutscher Rheumato-

Z Rheumatol 2019 · 78:660–669 <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0653-4>
© Der/die Autor(en) 2019

A. Lauter · K. Triantafyllias · R. Leiß · C. Amberger · J. Engels · M. Hesse · M. Jendro · J. Gilly · M.-L. Stadelmann · W. Ziese · D. Wollschläger · M. Dreher · B. Pfeiff · J. Weinmann-Menke · T. Panholzer · A. Schwarting

ADAPTERA – Landesweit transsektorales Versorgungsnetzwerk für Patienten mit früher rheumatoider Arthritis zeigt anhaltende Remissionen in der Regelversorgung

Zusammenfassung

Hintergrund/Ziel. Durch erhebliche versorgungsstrukturelle Defizite wird die Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnose und Therapieeinleitung bei Rheumatoider Arthritis (RA) von der Mehrheit der Patienten in Deutschland verpasst. Die Herausforderung ist, den individuellen Anspruch eines bestmöglichen Therapieergebnisses mit einem gesellschaftlich tragfähigen Mittelaufwand in Einklang zu bringen.

Methoden. Das transsektorale Versorgungsnetzwerk ADAPTERA zielt darauf ab, die frühe RA-Diagnose und Behandlung in Rheinland-Pfalz zu verbessern. Für die retrospektive Triage Analyse wurden 1045 Anfragen nachverfolgt. Zur Auswertung des klinischen Verlaufs wurde eine 143

Patienten umfassende Subkohorte analysiert. Quartalsweise wurden klinische und laborchemische Routineparameter erfasst, eine Batterie an Fragebögen ausgefüllt und das therapeutische Regime bei Bedarf angepasst. **Ergebnisse.** Insgesamt konnten 454 Patienten eingeschlossen werden. Die mittlere Wartezeit betrug 23,9 (SD = 18) Tage. Der mittlere Beobachtungszeitraum in der Subkohorte lag bei 29,2 (SD = 12,7) Monaten, wobei die Hälfte der Patienten binnen 3 Monaten vorstellig wurde. Fast 75 % der Patienten befanden sich nach 2 Jahren in Remission. Eine nachhaltige Remission konnte für 74,8 % (6 Monate) respektive 53,5 % (12 Monate) beschrieben werden. Besonders Patienten mit rascher Remissionsinduktion profitierten im

Sinne längerer Remissionen ($p = 0,03$). Ein sehr frühes Krankheitsstadium (VERA) war mit einer seltener notwendigen Biologikatherapie assoziiert ($p = 0,022$).

Diskussion. Der Ansatz eines Versorgungsnetzwerkes ist kein Allheilmittel, es kann aber eine deutliche Verbesserung der Versorgung bewirken. Kernpunkt zur Minimierung der kapazitären Auslastung ist dabei eine möglichst zielgenaue Zuweisung und eine akkurate Triage.

Schlüsselwörter

Frühstadium Rheumatoide Arthritis · Remission · Wartezeiten · Window of opportunity · Versorgungsforschung

ADAPTERA—Statewide cross-sectoral care network for patients with early rheumatoid arthritis shows sustained remission in standard care

Abstract

Background/objective. The majority of patients in Germany miss out on the necessity of early diagnosis and initiation of therapy for rheumatoid arthritis (RA) caused by considerable structural deficits in the health care system. The challenge is to reconcile the individual demand for the best possible therapy result with a sustainable expenditure of resources.

Methods. The cross-sectoral regional care network ADAPTERA aims to improve early RA diagnosis and treatment in Rhineland-Palatinate. The retrospective triage analyses of suspected early onset RA patients was performed by tracing the selection process of all available enquiries ($n = 1045$). For analysis

of the clinical course of the disease, a subset comprising 143 patients with a minimum observation time of 12 months (5 consecutive visits) was available. Clinical and laboratory parameters were collected quarter yearly, self-administered questionnaires were filled out and the treatment was adapted if necessary. **Results.** A total of 454 patients were included. The mean waiting time was 23.9 (SD = 18) days. The mean observation period in the subcohort was 29.2 (SD = 12.7) months, with about 50% of the patients presenting within 3 months. Almost 75% of the patients were in remission after 2 years. A sustained remission could be described for 74.8% (6 months) and 53.5% (12 months), respectively. Especially

patients with rapid remission induction benefited in terms of longer remissions ($p = 0.03$). A very early stage of the disease (VERA) was associated with a rarely necessary biologic therapy ($p = 0.022$).

Discussion. The approach of a supply network is not a panacea, but it might improve healthcare for patients with early onset RA. In order to minimize resource utilization, a pinpoint referral and accurate triage of potential cases are crucial.

Keywords

Early RA · Remission · Waiting time · Window of opportunity · Healthcare

logen, s. www.BdRh.de) pseudonymisiert auf einen Server der Universitätsmedizin Mainz am IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik) geladen, durch welches das webbasierte Rheumaregister begleitet wird.

In dieser Arbeit findet ein Teil der umfangreichen Erhebungen im Kontext von ADAPTERA nähere Betrachtung. Durch Nachverfolgung von 1045 schrift-

lichen Anfragen soll die Praktikabilität und Leistung der ersten Patientenselektion analysiert werden. Des Weiteren findet anhand einer 143 Patienten umfassenden Subkohorte eine nähere Verlaufsbeobachtung hinsichtlich anhaltender Remissionen und Medikamentenbedarf statt. Eine zusätzliche Patientenauswahl erfolgte lediglich durch ein gefordertes Follow-up von mindestens 12 Monaten.

Zur Darstellung der Krankheitsaktivität fand der DAS28-BSG (Disease activity Score 28) Verwendung [8]. Ein Score < 2,6 wird als Remission gewertet. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt, Patienten mit nur kleineren Dokumentationslücken wurden aber dennoch in die Auswertung aufgenommen. Eine Ausnahme bildet hier die Basistherapie, bei der im Falle einer fehlenden Dokumentation oder übersprungenen Visite

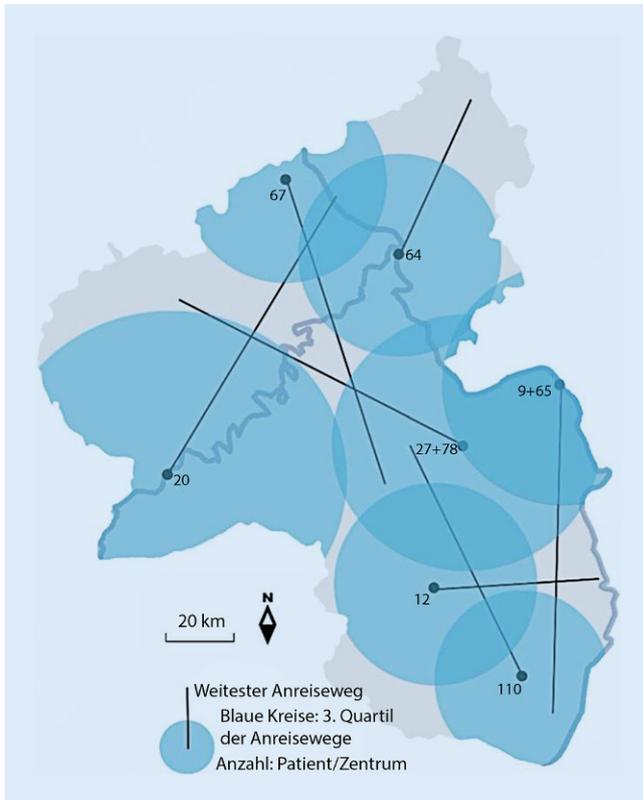


Abb. 2 ▲ Für jede Rheumapraxis sind der weiteste Anreiseweg sowie das 3. Quartil der Anreisedistanzen dargestellt. Eigene Darstellung, erstellt mit StepMap®

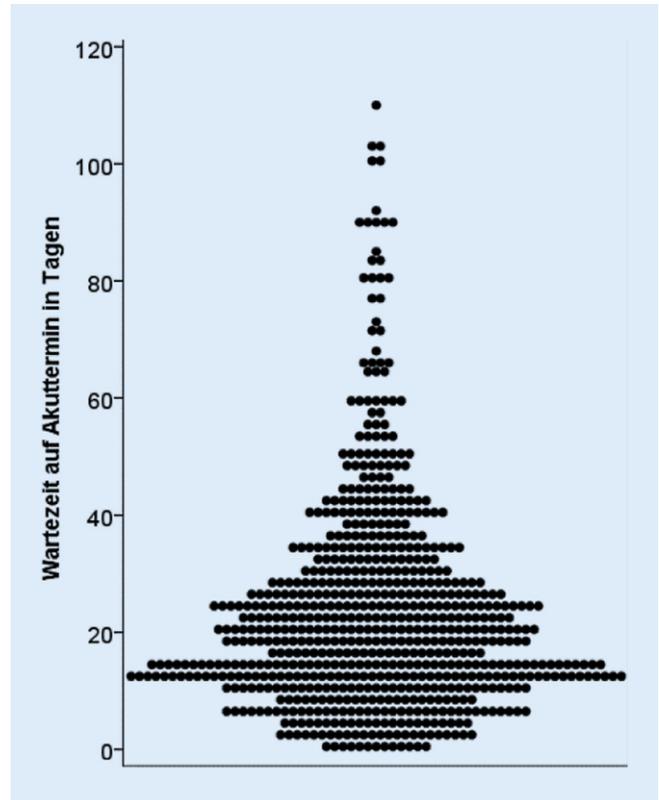


Abb. 3 ▲ Verteilung der Wartezeiten auf einen Akuttermin. $n = 687$. Mittelwert = 23,9 (SD = 18,2 Tage)

die *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode angewandt wurde. Dies hielten wir für vertretbar, da davon auszugehen war, dass niemand sonst außer dem behandelnden Rheumatologen Änderungen an der Basistherapie vornehmen würde. Ein aktiver Austritt oder ein Fernbleiben von den Terminen von >1 Jahr wurde in dieser Arbeit als Drop-out gewertet.

Daten wurden von dem Server des IMBEI sowie aus der lokalen RheumaDok- und Primärdokumentation der verschiedenen Zentren zur statistischen Auswertung in SPSS V.23 übertragen. Das Kartenmaterial wurde mit dem Landkarteneditor StepMap® erstellt. Entfernungsangaben wurden als Pkw-Kilometer auf dem öffentlichen Straßennetz berechnet.

Statistik

Insgesamt handelt es sich bei der Arbeit um eine explorative Datenanalyse. Zur Orientierung werden p -Werte angegeben. In dieser Arbeit wird ein p -Wert

von <0,05 als statistisch signifikant eingestuft. Als Lagemaße wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und die Interquartil-Range angegeben. Vergleiche kategorialer Variablen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Test nach Fisher. Bei Bestätigung einer Normalverteilung (Histogramm) wurden Mittelwertvergleiche mittels t-Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde für 2 unverbundene Stichproben mit stetigem Endpunkt der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Für den Vergleich von mehr als 2 unabhängigen Stichproben wurde bei fehlender Normalverteilung der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Im Falle verbundener Stichproben fand der Friedman-Test Anwendung. Beziehungen zwischen einer dichotomen abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen wurden anhand binär logistischer Regressionsanalysen dargestellt. Survival-Analysen erfolgten mittels Cox-Regression. Gruppenvergleiche für den Biologikabedarf

im Verlauf wurden mithilfe des Log-Rank-Tests angestellt.

Ergebnisse

Insgesamt gingen in dem Zeitraum von Januar 2012 bis Oktober 2016 flächendeckend 1338 dokumentierte Anfragen an das landesweite Netzwerk ein (Abb. 1). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden bereits 454 Patienten in das Versorgungsnetzwerk eingeschlossen (Abb. 1). Der mediane Anreiseweg betrug 28 km (1./3. Quartil: 12/45 km), der Mittelwert 32,34 km (SD = 25,9). Wenn auch nicht statistisch signifikant, zeigte sich für einen längeren Anreiseweg zur rheumatologischen Praxis eine tendenzielle Assoziation zu einem späteren Drop-out (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,09$).

Um die Einzugsgebiete der einzelnen ADAPTERA-Zentren darzustellen (Abb. 2) wurden die Anreisewege in Luftlinienentfernungen umgerechnet und das dritte Quartil der jeweils er-

Tab. 1 Verlaufskohorte

Variable	ADAPTERA-Subkohorte (n = 143)
Geschlecht: weiblich/männlich	100/43
Alter in Jahren, Mittelwert	54,56 (SD = 15); 17–84
Beschwerdedauer in Monaten, Mittelwert	4,3 (SD = 3,3); Median: 3; Spanne: 0–12
Beobachtungszeitraum in Monaten, Mittelwert	29,23 (SD = 12,7); 12–54
Anzahl Patienten/Zentrum (Zentrum: n)	1:32, 3:27, 4:36, 7:36, 8:6, 10:6
Basischarakteristika	
RF: positiv/negativ	83/60
Anti-ccP: positiv/negativ	86/57
Rauchen: „Ever-/Never-smoker“	91/47
Sport: >/<3 h/Woche	37/101
BMI (Mittelwert)	26,61 (SD = 5,4); 18–54
DAS28 Baseline	4,38 (SD = 1,31); 1,05–7,64
HAQ-DI Baseline	0,78 (SD = 0,64); 0–2,88

rechneten Werte gebildet, um das Gros der jeweiligen Einzugsgebiete abbilden zu können.

Von den 454 eingeschlossenen Patienten waren 308 (68,8%) weiblich und 146 (32,2%) männlich. Im Mittel waren die Patienten 55,9 (SD = 14,86) Jahre alt, wobei die Spanne von 17 bis 87 Jahren reichte. Dabei waren männliche Patienten im Schnitt 4,4 (SD = 1,4) Jahre älter als weibliche ($p < 0,01$).

Anfragen an das Netzwerk wurden hauptsächlich durch allgemeinmedizinische Hausärzte (72%), Internisten (20%) und Orthopäden (7%) gestellt. Eine statistische signifikante fachspezifische Differenz hinsichtlich des Triage-Ergebnisses war nicht auszumachen.

Insgesamt konnten 687 durch die Koordinationszentrale terminierte rheumatologische Erstvorstellungen in die Auswertung mit einbezogen werden. Danach ergab sich eine mittlere Wartezeit auf einen Akuttermin von 23,89 Tagen (SD = 18,2 Tage) (Abb. 3). Im Median konnte den Patienten ein Termin nach 20 Tagen ermöglicht werden (1./3. Quartil: 12/31 Tage). In Einzelfällen vergingen bis zur ersten fachrheumatologischen Untersuchung auch in der ADAPTERA-Kohorte über 60 Tage. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden bereits Termine in den Jahren 2012 bis 2015 dokumentiert. In diesem Zeitraum ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Wartezeiten. Lag der Median 2012 noch bei 17 Tagen

Wartezeit, so waren es im Jahr 2015 25 Tage ($p < 0,01$).

Vorfilter und Einschlussprozess

Der primäre Selektionsschritt (Beurteilung der schriftlichen Anfrage) schloss 23,4% aller Anfragen aufgrund unzulänglicher Kriterien (z. B. fehlende entzündliche Aktivität oder „bekannte Rheumaerkrankung seit Jahren“) aus; 22,4% aller eingegangenen Anmeldungen wurden letztlich an das Netzwerk angebunden. Der Rest, knapp die Hälfte aller initial eingegangenen Anfragen, wurde im Rahmen des Akuttermins ausgeschlossen. Betrachtet man nur jene Anmeldungen, bei denen die bei der Erstmeldung abgefragten Kriterien als erfüllt bewertet wurden, konnten nach einem Akuttermin 29,2% der Patienten mit einer Früh-RA in das Netzwerk aufgenommen werden (positiver prädiktiver Wert des Screeningtools). Es wurde im Rahmen der Auswahl an Anfragen in der praktischen Umsetzung nicht zwangsläufig vorausgesetzt, dass von den Zuweisern pathologische Werte für alle 3 Kategorien dokumentiert wurden, um die Vermittlung eines Akuttermins zu erreichen. Fehlende Angaben zu Entzündungswerten senkten dabei die Chance auf eine Vermittlung drastischer als unzureichende Angaben über den Gelenkstatus oder die Morgensteifigkeit (Odds Ratio [OR]: 0,035 vs. 0,162 und 0,51, alle $p < 0,01$ in der multivariaten binär log. Regressionsanalyse, Nagelker-

ke R-Quadrat: 0,41). Für die Kategorie „Gelenkstatus“ ist das initiale Anfrageformular in der Lage, für den sekundären Selektionsschritt (Akuttermin) zwischen aufgenommenen und ausgeschlossenen Patienten zu differenzieren ($p = 0,028$). In beiden anderen Kategorien war dies nicht der Fall (Tab. 1; Abb. 4).

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung alle DMARD- und größtenteils Kortison-naiv. Der Median lag bei 3 Monaten Beschwerdedauer vor Einschluss, 51% (73/143) der Patienten wurden innerhalb des Zeitfensters von 3 Monaten nach Beschwerdebeginn in die Kohorte aufgenommen. Einzig eine kürzere Wartezeit auf einen Akuttermin stand auffällig mit einem Einschluss binnen 3 Monaten in Verbindung (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,011$). Die mittlere Dauer der Verlaufsbeobachtung betrug 29,23 Monate (SD = 12,7); 58% waren RF(Rheumafaktor)-, 60% ACPA-positiv (ACPA = „anti citrullinated peptide/protein antibodies“; hier als Anti-ccP). Für 49% ($n = 70$) der Patienten stellte sich eine doppelte Seropositivität, für 30% ($n = 42$) eine doppelte Seronegativität dar. Seropositive Patienten (ACPA und/oder RF) erkrankten im Schnitt 10 (SD = 2,5) Jahre eher als seronegative ($p < 0,01$). Sowohl im Vergleich zwischen 0 und 3 als auch zwischen 3 und 6 Monaten nach Einschluss in ADAPTERA zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen der Krankheitsaktivität. Vereinzelt DAS28-Werte von unter 2,6 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung kommen unter anderem durch passagere Symptommaskierung durch einen zuvor erhaltenen Kortisonstoß zustande. Im Mittel lag mit einem DAS28-Wert von 4,38 bei den Patienten zu Beginn eine hochmoderate Krankheitsaktivität vor. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden als Einflussfaktoren für das Erreichen einer DAS28-Remission nach 1 Jahr die Beschwerdedauer, der DAS28 zum Zeitpunkt des Einschlusses und nach 3 Monaten sowie der ACPA-Status als auch Sportgewohnheiten untersucht (Nagelkerkes R-Quadrat: 0,3). Ein rasches Therapieansprechen mit einer direkten Remissionsinduktion nach 3 Monaten war dabei mit einer erhöhten Chance assoziiert, sich nach 1 Jahr in

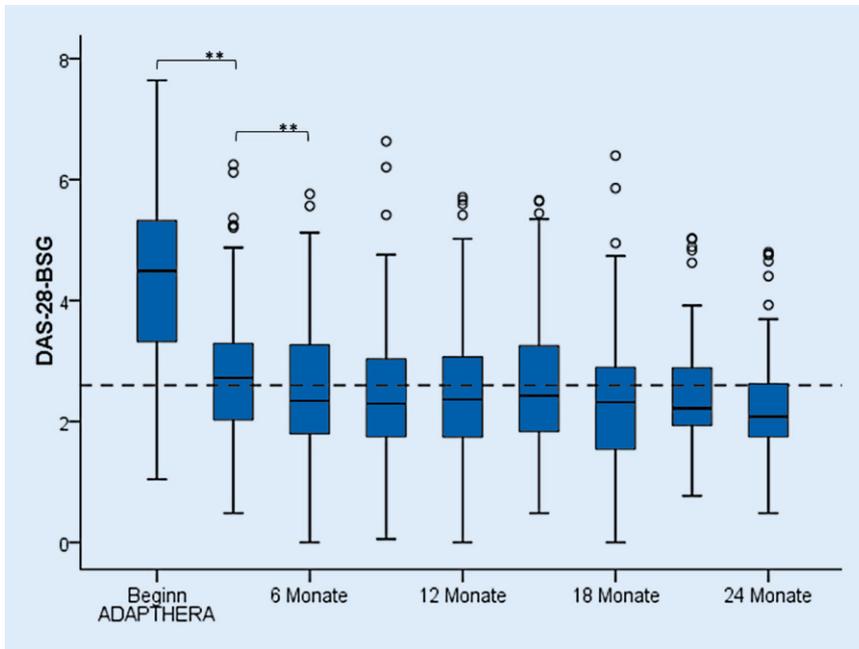


Abb. 4 ▲ Verlauf der RA-Krankheitsaktivität. Gestrichelte Linie: Remissionsschwelle = DAS28 < 2,6

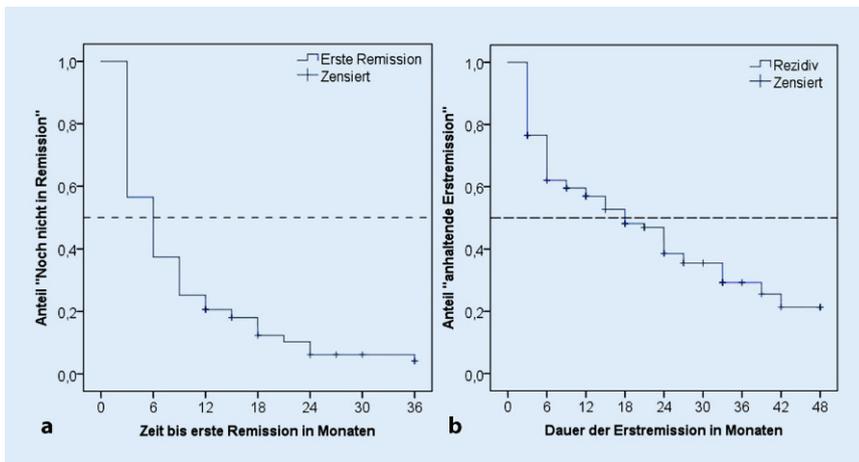


Abb. 5 ▲ a Dauer bis Erreichen der Erstremission. b Dauer der Erstremission

Remission zu befinden ($p < 0,01$; OR: 5,08; 95 %-KI: 1,98–13,07). Ein höherer DAS28 zu Beginn stand in Zusammenhang mit dem selteneren Erreichen einer Remission nach 1 Jahr ($p < 0,05$; OR: 0,65; 95 %-KI: 0,44–0,96). Für Anti-ccP-negative Patienten ließ sich eine leicht höhere Chance für eine 1-Jahres-Remission nachweisen ($p < 0,05$; OR: 2,6; 95 %-KI: 1,03–6,63). Die anderen Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang. Seronegative Patienten erreichten zudem deutlich häufiger eine 2-Jahres-Remission (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,02$). Adjustiert für t_0 (Baseline-

Werte) zeigte sich ein positiver Anti-ccP-Status als statistisch signifikante Kovariate für den gesamten dokumentierten Krankheitsverlauf gemessen mit dem DAS28 (gemischtes lineares Modell, F-Test: DAS28-BSG: Anti-ccP: $p = 0,013$).

Im Beobachtungsverlauf erreichen 91,6% der Patienten mindestens 1-mal eine Krankheitsremission. Dabei konnten über 40% der Erstremissionen in den ersten 3, über 60% innerhalb der ersten 6 Monate erreicht werden (Patienten mit initialer GC-Maskierung sind hier ausgeklammert) (Abb. 5).

Bei 37 Patienten lagen einzeln beobachtete, aber keine konsekutiven Remissionen vor, sodass unter Berücksichtigung der 11 Patienten ganz ohne Remission 66% der gesamten Subkohorte anhaltende Erstremissionen von ≥ 6 Monaten erreichten (gezählt ab zweitem Beobachtungszeitpunkt nach Aufnahme). Die mediane Dauer der Erstremission lag bei 1 Jahr (1./3. Quartil: 3/21). Bei 68/132 Patienten mit beobachteter Remission hielt die rezidivfreie Erstremission auch nach 1 Jahr noch an (68/143; 49,3%). Bei 34 von 132 Patienten mit beobachteter Remission (34/143; 27,7%) blieb der DAS28 nach der ersten Remission weiterhin regelmäßig in dauerhaft stabiler Remission von – teils deutlich – über 2 Jahren. Wird nicht nur der ersten, sondern auch der individuell längsten Remission Rechnung getragen, so beläuft sich während der gesamten Verlaufsbeobachtung der Anteil an mindestens 1-malig erreichten nachhaltigen Remissionen von ≥ 6 Monaten auf 74,8% (107/143) (≥ 12 Monate: 53,5% [79/143]).

In 2 Survivalanalysen wurden Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen der Erstremission bzw. auf den Erhalt derselben untersucht. In die erste Cox-Regression gingen die Variablen Alter, Geschlecht, RF, Anti-ccP, „window of opportunity“, Prednisolon-Startdosis sowie Health Assessment Questionnaire (HAQ)- und DAS28-Baseline-Scores ein. Anti-ccP-Negativität ($p = 0,046$; 95 %-KI: 1,09–2,57) und ein besserer HAQ-Score zu Beginn ($p = 0,018$; 95 %-KI: 0,42–0,92) standen dabei in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem schnelleren Erreichen einer Erstremission. Die anderen Kovariaten zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Um mögliche mit der Dauer der Remission assoziierte Parameter zu identifizieren, wurden in einer Cox-Reggressionsanalyse Alter, Geschlecht, Anti-ccP- und RF-Status, Baseline HAQ- und DAS28-Scores, das „window of opportunity“ sowie die initiale Dauer bis zur Erstremission als Kovariaten untersucht. Im Ergebnis zeigte sich als einziger statistisch signifikanter Zusammenhang eine schnellere Remissionsinduktion mit der Dauer der Erstremission assoziiert ($p = 0,03$, 95 %-

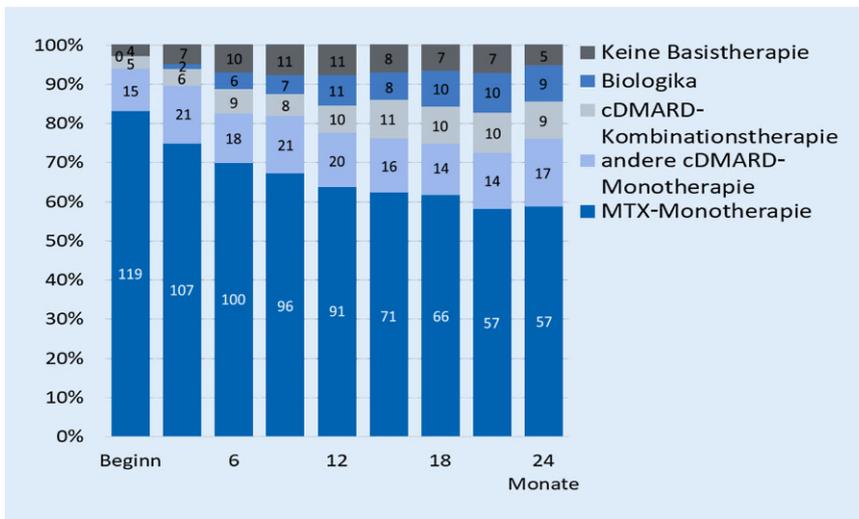


Abb. 6 ▲ RA-Basistherapie (Anzahl und anteilig) über die Zeit

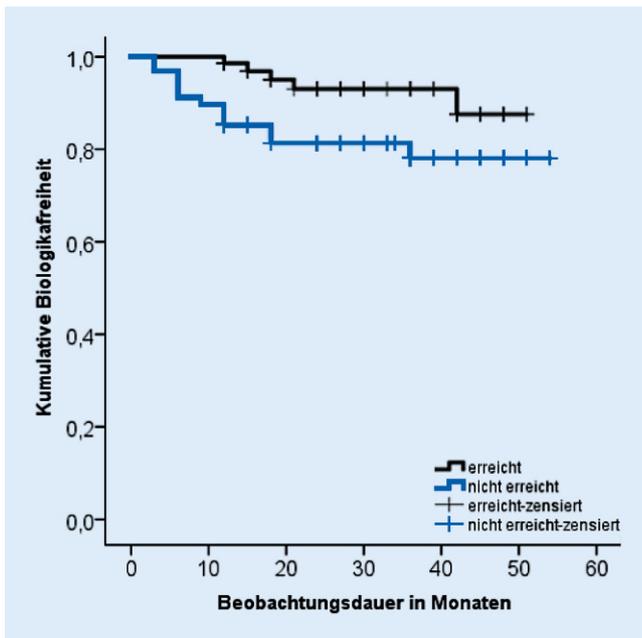


Abb. 7 ◀ Kumulative Biologikafreiheit. „Window of opportunity“ erreicht vs. nicht erreicht

KI: 1,01–1,1). Die mediane Dauer der Erstremission unterscheidet sich zwischen Patienten mit schneller Remissionsinduktion und jenen mit verzögerter Remissionsinduktion (hier dichotomisiert: $\leq/ > 3$ Monate) deutlich ($p < 0,01$) (Median: 15 Monate [1./3. Quartil: 6/27] vs. 6 Monate [1./3. Quartil: 3/15]).

Als Basistherapeutikum erhielt das Gros der Patienten eine MTX-Monotherapie (Abb. 6). Auch nach über 2 Jahren war dies für 60 % der Patienten weiter der Fall, wobei leicht zunehmend andere cDMARDs und Kombinationstherapien verschrieben wurden. Neben

Methotrexat kamen in der Therapie in absteigender Reihenfolge Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin zum Einsatz.

In ADAPThERA ließen sich verhältnismäßig niedrige Biologikaverschreibungs-raten feststellen. Nach 2 Jahren lag der Anteil bei 10 %. Dieses Niveau verblieb in den folgenden Untersuchungen nahezu gleich bzw. sank nach 3 Jahren geringfügig auf 9 %. Eine verzögerte Remissionsinduktion nach Behandlungsbeginn stand in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Durchführung einer späteren Biologikatherapie

(Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,037$). Im Median erreichten Patienten mit Biologikatherapie 3 Monate später eine Remission (9 vs. 6 Monate). Patienten mit einer späteren bDMARD-Verschreibung hatten bereits bei Erstkontakt eine höhere Steroiddosis (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,01$). Insbesondere war aber die Dauer der Beschwerden vor Aufnahme in das Netzwerk mit der Biologikaverschreibung verknüpft. Patienten mit einer Beschwerdedauer von über 3 Monaten erhielten statistisch signifikant häufiger im Verlauf eine Biologikatherapie als jene Patienten, welche innerhalb der ersten 3 Monate der Erkrankungs-anamnese, also innerhalb des „window of opportunity“ in ADAPThERA aufgenommen und anbehandelt wurden (Log-Rank-Test, $p = 0,022$) (Abb. 7). Umgekehrt bestand nach 1 Jahr für 43/143 Patienten Steroidfreiheit. Eine steroidfreie Remission konnte zu diesem Zeitpunkt für 30 Patienten erreicht werden. Dies entspricht einem Anteil von 35 % von allen nach 1 Jahr in Remission befindlichen Patienten (63 %, $n = 143$). Der Rolle der kumulativen Steroiddosis soll in Folgeanalysen spezielle Bedeutung zukommen. Unterschiede zwischen VERA- und Non-VERA-Patienten hinsichtlich der Beobachtungsdauer sind dabei gering (mittlere Differenz: 0,64 Monate).

Diskussion

Im Rahmen des rheinland-pfälzischen Rheumanetzwerkes ADAPThERA konnten landesweit Daten von Früh-RA-Patienten erhoben werden. Durch das Alleinstellungsmerkmal eines in die Regelversorgung implementierten flächendeckenden Versorgungsnetzwerkes ist das Patientenkollektiv von besonderem wissenschaftlichem Interesse. Ausgehend von einer Inzidenz von etwa 0,03 %/Jahr [9], liegt die Gesamtein-schlussrate deutlich unter der Anzahl an neu erkrankten Patienten. Gründe hierfür (z.B. Verbleib im primären Versorgungssektor, Akzeptanz des Netzwerkes bei Primärversorgern, Auslastung der Fachärzte) sollten dringend weiter exploriert werden. Die geografische Verteilung von Anfragen und Einschüssen

zeigte eine flächendeckende Nutzung. Erfreulicherweise konnte eine wohnortnahe Versorgung bei gleichzeitig kurzen Wartezeiten erreicht werden. Von allen fachinternistischen Disziplinen weist die Rheumatologie einer Erhebung der KV RLP zufolge die mit Abstand größte für die Patienten zurückzulegende Realdistanz vom Wohnort bis zur nächsten Praxis auf (24,8 km). Zum Vergleich sind es in der Kardiologie 10,2 km und in der Gastroenterologie 9,9 km [10]. Zu bemerken bleibt aber, dass der Faktor Wartezeit dabei nicht berücksichtigt wurde, sodass der etwas höhere durchschnittliche Anreiseweg in der ADAPThERA-Kohorte vor dem Hintergrund der deutlich reduzierten Wartezeiten als vollkommen akzeptabel zu bewerten ist. Interessant wäre es, einen Vergleich mit einem Patientenkollektiv zu ziehen, welches durch die landesweiten Terminservicestellen der KVen einen fachrheumatologischen Termin erhalten hat. Daten diesbezüglich liegen zum Zeitpunkt der Recherche nicht vor. Von den KVen wird eine zumutbare Entfernung von „plus 60 min“ Fahrzeit, ausgehend von der nächsten rheumatologischen Praxis, genannt [11]. In einer Patienteninformation der KV RLP heißt es wörtlich: „Es ist ... möglich, dass mit dem vermittelten Termin auch eine weitere Anfahrt für Sie verbunden ist“ [12]. Bei 13 rheumatologischen Praxen in Rheinland-Pfalz [10] und der bleibenden Unklarheit welcher Entfernung 60 min entsprechen mögen, ist hier von immensen Mobilitätsanforderungen an die Patienten auszugehen. Eine wohnortnahe Versorgung ist bei einer Erkrankung, welche teils mit erheblichen alltagsrelevanten Funktionseinschränkungen und konsekutivem Mobilitätsverlust einhergeht [13], mitnichten eine reine Frage der Bequemlichkeit. Unsere Ergebnisse zeigen einen tendenziellen Zusammenhang zwischen einem weiteren Anreiseweg und einem Ausscheiden aus der Netzwerkversorgung auf, sodass bei potenziellem Verlust der rheumatologischen Anbindung auch von erheblichen gesundheitlichen Risiken durch zu hohe Mobilitätsanforderungen auszugehen ist. In der ADAPThERA-Kohorte konnten für den gesamten Be-

obachtungszeitraum Akuttermine zur rheumatologischen Vorstellung nach im Schnitt 23,9 bzw. medianen 20 Tagen arrangiert werden. Die bislang umfanglichsten Untersuchungen bezifferten die durchschnittliche Wartezeit in der Bundesrepublik mit ca. 10 bis 11 Wochen [6, 14]. Eine mittlere Wartezeit von 23,9 Tagen führte in der Verlaufskohorte zu einer Symptombdauer von im Mittel 4,3, im Median 3 Monaten beim ersten Rheumatologenkontakt. Eine erhebliche Zeitkomponente besteht daher noch immer im Aufsuchen des Hausarztes bzw. in der Initiierung der Überweisung. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Literatur [15–17] und unterstreicht, dass auch in der ADAPThERA-Kohorte noch zeitliches Mobilisierungspotenzial aus dem primären Versorgungssektor heraus besteht. Westhoff et al. fanden bereits, dass ein zeitnahe Behandlungsbeginn maßgeblich von der Wartezeit auf einen Termin beim rheumatologischen Spezialisten abhängig ist [18]. Dies ließ sich auch für die untersuchte Verlaufskohorte feststellen. Eine kürzere Wartezeit war auch bei uns mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, binnen 3 Monaten beim Spezialisten vorstellig zu werden.

Im Verlauf der Jahre lässt sich eine geringfügige Zunahme der Wartezeiten von medianen 17 Tagen im Jahr 2012 hin zu medianen 25 Tagen im Jahr 2015 feststellen. Gleichzeitig lässt sich beobachten, dass einige Praxen im Verlauf weniger stark an der Aufnahme neuer Patienten beteiligt waren. Ceteris paribus kann die steigende Wartezeit am ehesten als Indikator für eine zunehmende Auslastung des Netzwerkes verstanden werden. Hazlewood et al. konnten hier eine klare Verbindung zwischen einem effizienten Triage-System und dem Aufrechterhalten geringer Wartezeiten für echte Verdachtsfälle herstellen [19].

Treffsichere, ressourcenschonende Triage – essenziell und ausbaufähig

Das von uns gewählte Triage-System weist letzten Endes eine zu geringe Treffsicherheit in der Zuweisung von Früh-RA-Verdachtsfällen auf. Leicht steigen-

de Wartezeiten in den Jahren 2012 bis 2015 und letztlich eine relativ geringe Gesamtfallzahl weisen auf eine kapazitätsmäßige Auslastung der Praxen hin. Knapp 70% Ausschluss im Akuttermin zeigen an, dass hier noch in zu hohem Maße Ressourcen gebunden werden. Die Triagepraxis kann den Ergebnissen zufolge durch eine restriktivere Handhabung von Anfragen ohne passenden Gelenkstatus optimiert werden. Optimierungen, welche eine größere Umfänglichkeit fordern, sollten jedoch nie auf Kosten eines möglichen Akzeptanzverlustes eingesetzt werden, denn sinnvolle Frühüberweisung braucht auf beiden Seiten unabdingbar ein hohes Maß an Bereitschaft [20].

Aufbauend auf den Erfahrungen des ADAPThERA-Netzwerkes, wird aktuell in der vom GBA unterstützten „Proof-of-concept“-Studie Rheuma-VOR („Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation in Niedersachsen, Rheinland-Pfalz und im Saarland“ 2017–2020) besonderes Augenmerk auf die Optimierung der ressourcenschonenden Triage gelegt (u. a. Sichtungssprechstunde, Entwicklung einer Rheuma-VOR App, vgl. www.rheuma-vor.de).

Anhaltende Remissionen in der Regelversorgung

Die Beurteilungen von Krankheitsverläufen beschränken sich in vielen RA-Kollektiven auf die Beobachtung von Punktprävalenzen der Remissionsraten. Gerade im Hinblick auf die Chronizität der RA kommt dem Begriff der nachhaltigen Remission hohe Bedeutung zu. Zwar ist eine longitudinale Auswertung fast immer dadurch limitiert, dass Vorstellungen nur in bestimmten Intervallen stattfinden und etwa zwischenzeitlich auftretende Schübe nicht unbedingt erfasst werden. ADAPThERA zeichnet sich aber gegenüber vielen anderen Beobachtungskohorten durch relativ kurze Untersuchungsintervalle aus, sodass der zeitliche Verlauf individueller Krankheitsverläufe gut abgebildet werden kann. Insgesamt ließ sich die Remissionsdauer anhand der von uns gewählten Kovariaten schlecht prognostizieren. Nicht

zuletzt zeigt dies eine relativ geringe Modellgüte. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um Einflussfaktoren – inklusive laborchemischer Biomarker – von höherer Aussagekraft ausfindig zu machen. Statistisch auffällig zeigte sich der Zusammenhang zwischen der Dauer bis zum Erreichen der Erstremission und ihrer Nachhaltigkeit. Auch in anderen Früh-RA-Kollektiven stellte sich diese Assoziation wiederholt dar [21–23]. Entgegen den Erwartungen ließen sich keinerlei statistisch signifikante Beziehungen zu ACPA-Status, Baseline-DAS28, „window of opportunity“ und Baseline-Funktionsscores herstellen. Das Ergebnis steht dabei nicht unbedingt im Einklang mit der Literatur. Nachhaltige Remission sollte als das zu erreichende Therapieziel verstanden werden. Die von uns gefundenen Raten sind aufgrund heterogener Begrifflichkeiten in der Literatur nur in begrenztem Umfang vergleichbar, imponieren aber insgesamt hoch. Zwar zeigen sich in Früh-RA-Verlaufskohorten anhaltende Remissionen in zunehmenden Maße, unsere Ergebnisse sind dennoch insofern interessant, als dass hohe Raten nachhaltiger Remissionen im Umfeld flächendeckender Regelversorgung keinesfalls regelhaft zu beobachten sind [24–26]. Daten aus anderen großen deutschen Früh-RA-Kollektiven der Regelversorgung lagen zum Zeitpunkt der Recherchen nicht vor.

Ökonomische Effizienz vor allem durch Patienten in sehr frühem Krankheitsstadium

In unserem Subkollektiv wurden >80 % der Patienten auf MTX eingestellt. Nach 2 Jahren Beobachtungsdauer erhielten 60 % der Patienten eine MTX-Monotherapie. Auch hinsichtlich der Anteile an Patienten, welche nach 2 Jahren mit anderen cDMARDs (17,8 %) oder einer cDMARD-Kombinationstherapie (9,5 %) behandelt wurden, ist das ADAPThera-Kollektiv mit der deutschen Früharthritiskohorte CAPEA vergleichbar (62 % MTX, 10 % cDMARD-Kombinationstherapie nach 2 Jahren) [27]. Angesichts des sich im Vergleich zur deutschen Regelversorgung nach un-

ten absetzenden Biologikabedarfs in ADAPThera versuchten wir gruppendefinierende Merkmale für eine spätere Verschreibung herauszuarbeiten. Die meisten Studien beziehen sich eher auf den Einfluss von Therapieschemata auf ein späteres (klinisches) Outcome. Der umgekehrte Einsatz einer Biologikatherapie als endpunktgleicher Surrogatparameter für einen ungenügend kontrollierten Krankheitsverlauf findet sich in der Literatur hingegen selten. Die einzige zum Zeitpunkt der Recherche auffindbare Studie, in welcher die Assoziation zwischen dem Erreichen des „window of opportunity“ und folglich niedrigerem Biologikabedarf ebenfalls exploriert wurde, stammt von Gremese et al. In einem multizentrischen Früh-RA-Beobachtungskollektiv präsentierte sich ein VERA-Status als stärkster Prädiktor für ein biologikafreies Therapieregime [28]. Vor allem unter ökonomischen Gesichtspunkten führt dieses Ergebnis zu einigen Überlegungen.

Bei überschlagenen Jahreskosten von 15.000 €/Patient/Jahr allein für die Biologikatherapie [29] liegen die jährlichen Ausgaben für TNF- α -Blocker und weiteren Biologika in der Gruppe der VERA-Patienten bei 75.000 €/Jahr. Dem gegenüber stehen knapp 200.000 €/Jahr in der Gruppe der Non-VERA-Patienten. Limitierend ist zu erwähnen, dass die Entscheidung zu einer Verschreibung von Biologika in Deutschland teils durch die Art der Krankenversicherung, den Bildungsgrad und das Einkommen mitbestimmt wird [30]. Diese Parameter wurden in der Auswertung nicht mitberücksichtigt. Selbstverständlich stehen mit den Biologika unverzichtbare hocheffektive Therapieoptionen zur Verfügung. Gleichwohl stellt sich die Frage, ob die Notwendigkeit, überhaupt eine teure Second-Line-Therapie einsetzen zu müssen, nicht auch in erheblichem Maße durch das Krankheitsmanagement diktiert wird. Im Gegensatz zu anderen prognostischen Charakteristika, wie z. B. Krankheitsaktivität, Gelenkerosionen oder Serostatus, ist das „window of opportunity“ zudem ein unmittelbar durch eine Versorgungsoptimierung erreichbarer Faktor. Versorgungsstrukturelle Anstrengungen sollten daher dringend

vorangetrieben werden, um (noch) bestehende finanziell alloktionsethische Dilemmata zu vermeiden und effektive, aber kostenintensive Biologika den „echten“ Therapieversagern zukommen lassen zu können. Es soll abschließend erwähnt sein, dass der wachsende Biosimilarmarkt sicherlich Einsparungspotenzial bieten wird. Ende 2018 hat mit Humira (AbbVie, North Chicago, Illinois, USA) der absatzstärkste Antikörper seinen europäischen Patentschutz verloren.

Zusammengefasst zeigt das rheinland-pfälzische Versorgungsnetzwerk ADAPThera auf, dass eine schnelle Diagnosestellung und anhaltende klinische Remission bei besonders geringem Biologikabedarf für Patienten im „window of opportunity“ in der Regelversorgung erreicht werden können. In zukünftigen Studien sollte das Spektrum der rheumatischen Erkrankungsbilder erweitert und die Übertragbarkeit in zusätzliche Bundesländer geprüft werden. Im Zuge der Proof-of-Concept-Netzwerkstudie „Rheuma-VOR“ wurde das Konzept der koordinierten Kooperation auf 3 Bundesländer (Rheinland-Pfalz, Saarland und Niedersachsen) und 3 rheumatische Erkrankungsbilder (rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis und die Spondylarthritiden) erfolgreich ausgeweitet. Mittlerweile wurden über 2800 Verdachtsdiagnosen gemeldet und über 600 Patienten eingeschlossen.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. A. Schwarting
Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland
schwarting@uni-mainz.de

Danksagung. Die Autoren bedanken sich bei der Kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz (H. Peter) sowie bei der Rheumaliga Landesverband Rheinland-Pfalz (U. Droste, M. Schmalhofer) und den Teilnehmern für die sehr gute Zusammenarbeit.

Förderung. Initiative Gesundheitswirtschaft Rheinland-Pfalz; Universitätsmedizin Mainz (AZ-624-1).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Lauter, K. Triantafyllidis, R. Leiß, C. Amberger, J. Engels, M. Hesse, M. Jendro, J. Gilly, M.-L. Stadelmann, W. Ziese, D. Wollschläger, M. Dreher, B. Pfeiff, J. Weinmann-Menke, T. Panholzer und A. Schwarting geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz geprüft. Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Zink A (2014) Healthcare research in rheumatology. Current state. *Z Rheumatol* 73(2):115–122
2. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW et al (2010) Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 62(12):3537–3546
3. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH (2014) What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 73(5):861–870
4. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 76(6):960–977
5. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek HJ, Mau W et al (2017) Memorandum of the German Society for Rheumatology on the quality of treatment in rheumatology – Update 2016. *Z Rheumatol* 76(3):195–207
6. Mittendorf T (2010) Updated results of a survey on outpatient healthcare structures in rheumatology. *Z Rheumatol* 69(9):830–835
7. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S et al (2017) Medical treatment of rheumatoid arthritis in 2014: current data from the German Collaborative Arthritis Centers. *Z Rheumatol* 76(1):50–57
8. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995) Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38(1):44–48
9. Symmons D, Turner G, Webb R, Astin P, Barrett E, Lunt M et al (2002) The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 41(7):793–800
10. KV-RLP (2016) Versorgungsatlas Rheinland-Pfalz 2016 der kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz (KVRLP), Mainz
11. KBV. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016) Terminservicestellen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband, Berlin
12. KVRLP (2016) Terminservicestelle der KVRLP Information für Patienten. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz (KVRLP), Mainz
13. Norton S, Fu B, Scott DL, Deighton C, Symmons DP, Wailoo AJ et al (2014) Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 44(2):131–144
14. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H et al (2011) Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis* 70(10):1822–1825
15. Bykerk V, Emery P (2010) Delay in receiving rheumatology care leads to long-term harm. *Arthritis Rheum* 62(12):3519–3521
16. Corominas H, Narvaez J, Diaz-Torne C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la Fuente D et al (2016) Diagnostic and therapeutic delay of rheumatoid arthritis and its relationship with health care devices in Catalonia. The AUDIT study. *Reumatol Clin* 12(3):146–150
17. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K et al (2007) Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology* 46(9):1438–1440
18. Westhoff G, Edelmann E, Kewok J, Zink A (2010) Diagnostic spectrum, treatment indication and symptom duration in initial referrals to the rheumatologist. *Z Rheumatol* 69(10):910–918
19. Hazlewood GS, Barr SG, Lopatina E, Marshall DA, Lupton TL, Fritzler MJ et al (2016) Improving appropriate access to care with central referral and triage in rheumatology. *Arthritis Care Res* 68(10):1547–1553
20. Goodwin NCN, Naylor C, Shilpa R, Duldig W (2010) Managing people with long-term conditions. An inquiry into the quality of general practice in England. The King's Fund, London
21. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, Van Riel PL (2010) Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther* 12(3):R97
22. Kuriya B, Xiong J, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Pope J et al (2014) Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis—results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol* 41(11):2161–2166
23. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ, Drossaers-Bakker KW, van der Bijl AE, van Riel PL et al (2013) Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res* 65(8):1219–1226
24. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P et al (2012) Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology* 51(1):169–175
25. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS (2007) Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 46(6):975–979
26. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M et al (2012) Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 14(2):R68
27. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A (2016) Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA. *Z Rheumatol* 75(1):90–96
28. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R et al (2013) Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 72(6):858–862
29. BARMER (2017) Arzneimittelreport 2017. Asgard, Siegburg
30. Pattloch D, Richter A, Manger B, Dockhorn R, Meier L, Tony HP et al (2017) The first biologic for rheumatoid arthritis: factors influencing the therapeutic decision. *Z Rheumatol* 76(3):210–218