

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und
Klinische Immunologie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Versorgungsepidemiologie der rheumatoiden Arthritis in der
vergangenen Dekade – Prognose, neue Behandlungsziele und
aktuelle Kostenentwicklungen

Eine Analyse von Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen
Rheumazentren in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dörte Huscher

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
Zusammenfassung (Abstract in deutsch und englisch)	3
1. Einführung	5
2. Methodik	7
2.1 Die Kerndokumentation	7
2.2 Krankheitslast bei frühem und spätem Erkrankungsbeginn der RA	8
2.3 Vergleich von Remissionskriterien	9
2.4 Entwicklung der Kosten bei RA.....	10
3. Ergebnisse	11
3.1 Krankheitslast bei frühem oder spätem Erkrankungsbeginn der RA.....	11
3.2. Vergleich von Remissionskriterien	12
3.3 Entwicklung der Kosten bei RA.....	13
4. Diskussion	15
4.1 Krankheitslast bei frühem und spätem Erkrankungsbeginn der RA	15
4.2. Vergleich von Remissionskriterien	17
4.3 Entwicklung der Kosten bei RA.....	19
5. Literaturverzeichnis	21
Eidesstattliche Versicherung (Anteilerklärung)	23
Publikation 1: Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account	25
Publikation 2: Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis	32
Publikation 3: Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade	38
Lebenslauf	46
Publikationsliste	48
Danksagung	56

Abkürzungsverzeichnis

ACR	-	American College of Rheumatology
ACPA	-	Anticitrullinierte Peptid-Antikörper
AU	-	Arbeitsunfähigkeit
BSG	-	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	-	C-reaktives Protein
DAS28	-	Disease activity score mit 28 Gelenken
DGRh	-	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	-	Disease modifying antirheumatic drug
EDV	-	Elektronische Datenverarbeitung
EULAR	-	European League Against Rheumatism
FFbH	-	Funktionsfragebogen Hannover
FKA	-	Friktionskostenansatz
HAQ	-	Health Assessment Questionnaire
HKA	-	Humankapitalansatz
LORA	-	Late onset rheumatoid arthritis
MTX	-	Methotrexat
NRS	-	Numerische Rating-Skala
NSAR	-	Nichtsteroidales Antirheumatikum
QALY	-	Quality-adjusted life years
RA	-	Rheumatoide Arthritis
RF	-	Rheumafaktor
SDAI	-	Simplified disease activity index
TNF	-	Tumornekrosefaktor
YORA	-	Young onset rheumatoid arthritis

Zusammenfassung

Zielstellung: Für Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollten I) klinische Merkmale und Behandlung von “young onset” RA (YORA) mit “late onset” RA (LORA) unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht verglichen, II) die neuen ACR/EULAR-Remissionskriterien im Vergleich zur DAS28-Remission in unselektierten Routinepatienten evaluiert und III) die Veränderungen der Kosten zwischen 2002 und 2011 für Patienten im Erwerbs- und Rentenalter abgeschätzt werden.

Methodik: Alle Analysen basieren auf RA-Patienten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren. I) 9.541 Patienten wurden nach Alter bei Krankheitsbeginn in YORA und LORA stratifiziert (Alters-Cut-off 65) und mit getrennten matched-pairs-Analysen verglichen. II) Für 6.864 Patienten wurde Remission nach 3 verschiedenen Kriterien berechnet. Mit logistischer Regression wurden Faktoren identifiziert, die die Nichterfüllung der neuen ACR/EULAR-Kriterien vorhersagen. III) Für die Jahre 2002 bis 2011 mit etwa 3.400 Patienten pro Jahr wurden Kosten mit festen als auch jährlich aktualisierten Preisen berechnet, für die Bestimmung der indirekten Kosten wurden Humankapital- und Friktionskostenansätze angewendet.

Ergebnisse: I) Bei gleichem Alter hatten YORA-Patienten eine höhere Krankheitslast und berichteten unabhängig von Alter oder Krankheitsdauer häufiger Schlafstörungen und Fatigue. LORA-Patienten erhielten weniger synthetische oder biologische DMARDs. II) Von allen Patienten waren 28% in DAS28-, 7% in Boolescher und 11% in SDAI-Remission. Bei Patienten in DAS28-Remission waren hoher Schmerz und Fatigue, begleitende Wirbelsäulenerkrankungen, längere Krankheitsdauer und männliches Geschlecht prädiktiv für die Nichterfüllung der neuen Kriterien. III) Aufgrund der zunehmenden Biologikaverordnungen stiegen die direkten Kosten zwischen 2002 und 2011 deutlich, während die Ausgaben für Krankenhausaufenthalte und indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeitszeiten und Erwerbsunfähigkeit zurückgingen.

Schlussfolgerung: I) Eher die Dauer der RA als das Alter erklärt die differierende Krankheitslast zwischen YORA und LORA. Niedrige Verordnungsraten von DMARDs, trotz geringer Remissionsraten, deuten auf Behandlungsdefizite bei älteren Patienten. II) Patienten in Remission nach den neuen Kriterien tendieren nicht nur frei von aktiver RA sondern auch frei von anderen einschränkenden Erkrankungen zu sein. III) Die gestiegenen Behandlungskosten im letzten Jahrzehnt konnten teilweise durch Einsparungen bei stationären und indirekten Kosten ausgeglichen werden. Da die Therapiekosten seit 2009 stagnieren, wird kein weiterer relevanter Anstieg der Gesamtkosten erwartet.

Objective: For patients with rheumatoid arthritis (RA), the aim was I) To compare clinical features and treatment of young onset RA (YORA) to late onset RA (LORA) accounting for differences in age and disease duration; II) To evaluate the performance of the new ACR/EULAR remission criteria compared to DAS28 remission in unselected real-life patients; III) To estimate the changes in direct and indirect costs between 2002 and 2011 for patients at working and at retirement age.

Methods: All analyses are based on patients enrolled in the national database of the German Collaborative Arthritis Centres. I) 9,541 RA patients were stratified by age at disease onset to YORA and LORA (cut-off age 65). Two separate matched pairs analyses were performed. II) Remission was calculated according to three different criteria for 6,864 patients. Logistic regression analyses identified factors that predicted missing the new ACR/EULAR criteria. III) For the years 2002 to 2011 with about 3,400 patients each year costs were calculated using fixed prices as well as annually updated cost factors, for indirect costs using the human capital and the friction cost approaches.

Results: I) At identical age, YORA patients had higher disease burden. Independent of age or disease duration, YORA patients reported more sleep disorders and fatigue. LORA patients received fewer synthetic or biologic DMARDs. II) Of all patients, 28% were in DAS28, 7% in Boolean and 11% in SDAI remission. For those in DAS28 remission, higher scores for pain and fatigue, the presence of degenerative spine disease, longer disease duration and male gender were predictive for missing the new criteria. III) Due to rising prescriptions of biologic agents, direct costs considerably increased between 2002 and 2011, while expenses due to inpatient treatment, sick leave and work disability decreased.

Conclusion: I) Duration of RA, rather than age, explains differences in disease burden between YORA and LORA. The lower prescription rates of synthetic and biologic DMARDs, despite lower remission rates, indicate a potential treatment deficit in older patients. II) Patients fulfilling the new remission criteria tend to be not only free from active RA but also from other disabling diseases. The impact of co-morbidity should be taken into account if applied in clinical practice. III) The increase in treatment costs over the last decade was partly offset by lower hospitalisation rates and indirect costs. Since the rise in drug costs stagnates since 2009, no further increase in total costs is expected.

1. Einführung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit 0,5-0,8% Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung und 20-60 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei die Inzidenz mit dem Alter steigt und bei Frauen höher als bei Männern ist [1]. Die Behandlung der RA als auch ihre Langzeitfolgen aufgrund von Gelenkzerstörung, die Arbeitsausfall und eine vorzeitige Berentung nach sich ziehen können, verursachen hohe Kosten für die Gesellschaft.

Die rheumatoide Arthritis - mit einem mittleren Erkrankungsalter zwischen 55 und 60 Jahren - zeigt Erkrankungsgipfel im 5. bis 6. und im 8. Lebensjahrzehnt. Seit langem wird diskutiert, ob sich hier zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten zeigen: Patienten mit „frühem“ Krankheitsbeginn, auch als early oder young onset RA (EORA oder YORA) bezeichnet, werden von Patienten mit „spätem“ Erkrankungsbeginn, der late onset RA (LORA) unterschieden. Wo genau die Grenze zwischen frühem und spätem Erkrankungsbeginn zu ziehen ist, ist nicht eindeutig festgelegt, im Allgemeinen wird aber ein Cut-off mit dem 60. oder 65. Lebensjahr gesetzt. Die Unterschiede zwischen YORA und LORA herauszuarbeiten, gestaltet sich als schwierig, da systematisch differierendes Alter und unterschiedliche Krankheitsdauer interagieren und dies bei der Beurteilung gefundener Unterschiede berücksichtigt werden muss, jedoch nicht gleichzeitig kontrolliert werden kann. Entsprechend sind die publizierten Ergebnisse in Abhängigkeit vom Auswertungsansatz kontrovers und beschreiben LORA mal als die Form mit dem milderen [2], mal als die mit dem schwereren Verlauf [3]. Mit zwei gegenübergestellten matched-pairs-Ansätzen wurde dieser Problematik Rechnung getragen und versucht, alters- von krankheits-spezifischen Unterschieden zu trennen.

Indizes für Krankheitsaktivität oder Krankheitslast versuchen, der Heterogenität der zu beurteilenden Krankheit Rechnung zu tragen, um einen möglichst umfassenden Einsatz bei einem Krankheitsbild zu erlauben. In der letzten Dekade hat die Patientensicht auf Krankheitslast und Lebensqualität zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies zeigt sich u.a. an der steigenden Beteiligung von geschulten Patienten bei der Entwicklung von Indizes für Krankheitsaktivität oder Outcome-Sets für klinische Studien. In dem allgemein bei der RA eingesetzten Disease Activity Score unter Berücksichtigung von 28 Gelenken (DAS28) geht die Patientenselbsteinschätzung des Gesundheitszustandes bzw. der Krankheitsaktivität – hier ist die Handhabung uneinheitlich – auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0-100 mit dem Faktor 0,014 ein, was ihr neben der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und den Anzahlen druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke einen eher schwachen Einfluss auf den Gesamtscore einräumt.

Dieser Score wurde auch für die Einstufung einer Remission genutzt und als ein DAS28 < 2,6 festgelegt. Jedoch können auch bei einem DAS28 < 2,6 unter Annahme einer BSG im durchschnittlichen Normbereich von 15 mm/h noch bis zu 6 Gelenke geschwollen oder 1 Gelenk schmerzhaft sein, was mit einer kompletten Remission der Krankheit nicht vereinbar ist. Mit den heute verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten rückt die vollständige, dauerhafte Remission in erreichbare Nähe. Als Reaktion hierauf wurden in Zusammenarbeit des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) neue Remissionskriterien erarbeitet, die im November 2010 veröffentlicht wurden [4]. Zwei alternative Remissionskriterien wurden vorgeschlagen: 1) ein Boolesches Kriterium, in das die Zahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke aus dem 28-Joint-count, das C-reaktive Protein (CRP in mg/dl) und die Patientenselbsteinschätzung (NRS 0-10) eingehen, wobei für Remission alle 4 Parameter ≤ 1 sein müssen; und 2) der Simplified Disease Activity Index (SDAI), der als eine ungewichtete Summe aus den Zahlen geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, dem CRP in mg/dl, und der jeweils auf einer Skala von 0-10 abgegebenen Arzteinschätzung und Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität berechnet wird und im Gesamtscore $\leq 3,3$ sein muss. Die vom Patienten selbst eingeschätzte Krankheitsaktivität hat bei diesen beiden Remissionskriterien deutlich an Einfluss gewonnen. Inwieweit unter diesen neuen Kriterien von Patienten in heutiger Routineversorgung Remission erreicht wird, und worin sich die nach dem alten und den beiden neuen Kriterien als in Remission klassifizierten Patienten unterscheiden, wurde anhand eines großen, im Gegensatz zu klinischen Studien nicht selektierten Patientenkollektivs untersucht.

Die Einführung der biologischen Therapien, die nachweislich gezielt Signalwege und Rezeptoren der proinflammatorischen Prozesse hemmen, hat die Therapieoptionen der RA mit „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) dramatisch und nachhaltig verändert. Die forschungsintensive Entwicklung dieser Therapien schlägt sich jedoch auch in den Preisen der Medikamente nieder, so dass Behandlungskosten für eine Biologikatherapie mittlerweile bis zu 24.000 € im Jahr betragen können, während konventionelle Basistherapien wie z.B. oral verabreichtes Methotrexat (MTX) je nach Dosierung bis zu 150 € im Jahr kosten [5]. Dies führt zu einer zunehmenden Diskussion mit den Kostenträgern, strengen Richtlinien für die Verordnung der Therapien und Rechtfertigungszwängen bei behandelnden Rheumatologen gegenüber den Krankenkassen. Bei diesen Diskussionen stellt sich häufig die Frage, wie und auf welcher Basis Kosten-Nutzen-Bewertungen durchgeführt werden sollten. Von pharmazeutischen Herstellern durchgeführte Analysen, die den Nachweis der Kosteneffektivität zum Ziel haben, werten häufig nicht die tatsächlich anfallenden Kosten, sondern Veränderungen in den

Ressourcenverbräuchen mit fixen Kostensätzen über kürzere Zeitperioden monetär aus. Die hier dargestellten epidemiologischen Kostenbetrachtungen aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive über den Zeitraum einer Dekade erfordern einen anderen Ansatz, der neben den veränderten Ressourcenverbräuchen auch Veränderungen in der allgemeinen Kostenstruktur betrachtet.

2. Methodik

2.1 Die Kerndokumentation

Alle Analysen basieren auf Patienten, die in der bundesweit einheitlichen Kerndokumentation erhoben wurden. Sie wurde nach einer 1992 in Berlin durchgeführten Pilotphase seit 1993 zunächst als Instrument der Evaluation der Versorgungsleistung der Regionalen Kooperativen Rheumazentren etabliert und entwickelte sich zu einem kontinuierlichen Instrument der Versorgungsforschung und Qualitätssicherung in der Rheumatologie [6]. An ihr sind rheumatologische Praxen und Klinikabteilungen unterschiedlicher Versorgungsstufen beteiligt, die ihre Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einmal jährlich dokumentieren. Sie arbeitet seit 1993 mit standardisierten Erhebungsinstrumenten, die für neue Entwicklungen in der Therapie und Outcome-Messung im Rahmen epidemiologischer Dokumentationszwecke zeitnah aktualisiert werden, und die bis 2004 von den teilnehmenden Einrichtungen einmal jährlich für alle ambulant behandelten Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten auf Papier dokumentiert wurden. Seit 2005 erfolgt die Dokumentation EDV-basiert und ermöglicht die Erfassung detaillierterer Daten z.B. für die medikamentöse Therapie und die Erhebung diagnosespezifischer Instrumente. Der Arzt füllt eine standardisierte klinische Dokumentation (z.B. Erkrankungsbeginn und Diagnose, Therapiespektrum, Einschätzung von Krankheitsaktivität und Schweregrad) aus, der Patient beantwortet Fragebögen zur Versorgungsanamnese, sozialen Situation und Lebensqualität. Seit dem Jahr 1993 liegen epidemiologische Daten von jährlich rund 15.000 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten vor. Anhand dieser Daten werden die Versorgungssituation, Behandlungstrends, Entwicklungen in Patientenoutcome und Lebensqualität in rheumatologisch spezialisierter Routineversorgung untersucht. Die Kerndokumentation hat ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/196/06).

Die Kerndokumentation wurde von 1993 bis 1999 durch das Bundesministerium für Gesundheit und von 1999 bis 2007 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung innerhalb des Kompetenznetzes Rheuma gefördert. Seit 2007 erfolgt die Finanzierung durch die Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Kooperativen Rheumazentren sowie ein Konsortium von

pharmazeutischen Unternehmen im Arbeitskreis Korporativer Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) über einen “unconditional grant” an die Rheumatologische Fortbildungs-Akademie. Die Hersteller nehmen keinen Einfluss auf die Erhebung und Auswertung der Daten und die Publikation der Ergebnisse.

Die in dieser Arbeit untersuchten Fragestellungen beziehen sich alle auf Patienten, die die ACR-Kriterien für Rheumatoide Arthritis von 1987 [7] erfüllen. Alle Datenanalysen wurden mit IBM SPSS Statistics 19.0 durchgeführt.

2.2 Krankheitslast bei frühem und spätem Erkrankungsbeginn der RA

Für den Vergleich von YORA und LORA wurden 9.541 Patienten, erhoben in den Jahren 2007-2009, nach Alter bei Krankheitsbeginn stratifiziert. Bis zum 65. Lebensjahr erkrankte wurden als YORA (n=7.990), im Alter >65 Jahre als LORA definiert (n=1.551). Patienten, die in mehreren Jahren dokumentiert wurden, wurden zu ihrer ersten verfügbaren Visite ausgewählt. Da wegen der beiden Einflussgrößen Krankheitsdauer und Alter ein direkter Vergleich von YORA und LORA kaum möglich ist, sollte durch eine matched-pairs-Strategie eine differenzierte Beurteilung von Unterschieden zwischen beiden Gruppen ermöglicht werden. Um den Einfluss der Krankheitsdauer zu evaluieren, wurden YORA- und LORA-Patienten nach Geschlecht und Alter (in 2-Jahres-Schritten) gematcht (n=1.158 Paare). In einem zweiten, separaten Schritt wurde nach Geschlecht und Krankheitsdauer (in 2-Jahres-Schritten) gematcht (n=1.550 Paare), um den Einfluss des aktuellen Alters zu untersuchen. Da Rheumafaktor-negative LORA mit Polymyalgia rheumatica überlappen könnte, während seropositive LORA als ähnlicher zu RA im Allgemeinen betrachtet wird [2], wurde eine zusätzliche matched-pairs-Analyse von LORA- und YORA-Patienten nach Krankheitsdauer, getrennt für Seropositivität für anticitrullinierte Peptid-Antikörper (ACPA) oder Rheumafaktor (RF), durchgeführt.

Da für das Matching nach Alter, das sich ja nur auf Patienten >65 Jahre beziehen kann, mehrere Matchpartner für jüngere LORA-Fälle und für ältere YORA-Fälle, für das zweite Matching nach Krankheitsdauer mehrere YORA-Fälle für jeden LORA-Fall zur Verfügung standen, hätte jeder neue Match durch die Zufallsauswahl von gematchten Patienten zu veränderten Vergleichsergebnissen geführt. Um diesem Rechnung zu tragen, wurde im Sinne eines Bootstrap-Verfahrens [8] das Matching 1000 Mal wiederholt. Da bei jedem Match eine Reihe von Merkmalen (Krankheitsparameter, Funktion, Patientenselbsteinschätzung, Komorbidität) verglichen wurden, war die Anwendung von klassischen Testverfahren, die zu einer Inflation der

Rate falsch positiver Tests führen, ausgeschlossen. Eine sinnvolle Signifikanzniveau-Adjustierung war aufgrund der hohen Zahl angestrebter Vergleiche nicht anwendbar. Um den repetitiven Matchings und den multiplen Vergleichen Rechnung zu tragen, wurden für jeden individuellen Match Mittelwerts- bzw. Häufigkeitsdifferenzen für alle interessierenden Parameter ermittelt. Ein systematischer Unterschied zwischen YORA und LORA für einen Parameter wurde angenommen, wenn das Konfidenzintervall der Differenzen, definiert über das 2.5- und das 97.5-Perzentil der 1.000 Differenzen, die Null nicht einschloss. Die Ergebnisse dieser Vergleiche wurden für die beiden Matchprozeduren gegenübergestellt und vor dem kontrollierten Hintergrund von zum einen gleich lang erkrankten, aber unterschiedlich alten, und zum anderen gleich alten, aber unterschiedlich lang erkrankten Patienten gleichen Geschlechts diskutiert.

2.3 Vergleich von Remissionskriterien

Da die streng formulierten neuen Kriterien geringe Zahlen von Patienten erwarten ließen, die als in Remission klassifiziert werden, wurden die Daten der Jahre 2007 bis 2009 gepoolt, und jeweils die erste Dokumentation jedes Patienten in diesen Jahren für die Auswertung herangezogen. Die drei Remissionskriterien konnten für 6.864 Patienten berechnet werden. Die Charakteristika von Patienten in Remission nach diesen drei Kriterien wurden mit denen von Patienten, die keines der drei Kriterien erfüllten, verglichen. Außerdem wurde untersucht, ob neben den Kriterien definierenden Parametern andere Merkmale gefunden werden können, die Patienten mit nicht übereinstimmenden Remissionseinstufungen identifizieren, konkret die bei Patienten in DAS28-Remission die Verletzung der neuen Kriterien vorhersagen. Dafür wurden alle potentiellen Variablen, die nicht in die Berechnung der Kriterien eingehen, in einer univariaten logistischen Regression auf ihren prognostischen Wert getestet. In einem zweiten Schritt wurden diese vorselektierten Variablen in einem multivariaten Modell auf ihr kombiniertes Vorhersagepotential untersucht. Weiterhin wurden Patienten, die die verschiedenen Remissionskriterien erfüllen, mit einer nach Alter (in 1-Jahres-Schritten) und Geschlecht gematchten Stichprobe aus der Normalbevölkerung bezüglich des funktionellen Status verglichen. Die Bevölkerungsstichprobe schloss 9.263 zufällig ausgewählte Personen ein, die zu ihren physischen Einschränkungen im Rahmen einer Populationsstudie zu Rückenschmerzen untersucht wurden [9]. In der Kerndokumentation werden Funktionseinschränkungen mit dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) ermittelt, einem Score aus 18 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens vergleichbar zum international bekannten Health Assessment Questionnaire

(HAQ). In der Populationsstudie wurde eine gekürzte 12-Fragen-Version des Bogens verwendet, die entsprechend auch für unsere Patienten berechnet wurde.

2.4 Entwicklung der Kosten bei RA

Für die Bewertung der Kostenentwicklungen wurden die Daten der Jahre 2002 bis 2011 analysiert. Von den 18 an der Kerndokumentation teilnehmenden Versorgungszentren welche als repräsentative Stichprobe für die Rheumatologie in Deutschland betrachtet werden können, hatten 4 ambulante Tertiärzentren und 4 rheumatologische Facharztpraxen kontinuierlich über den gesamten Zeitraum ihre Patienten dokumentiert. Ihre Daten wurden für die Analyse herangezogen - etwa 3.400 Patienten konnten pro Kalenderjahr ausgewertet werden. Bei der Berechnung von Entwicklungen der direkten Kosten können zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt werden: häufig werden in Kostenanalysen Ressourcenverbräuche mit fixen Preisen berechnet, die auf Basis des ersten oder letzten beobachteten Jahres festgesetzt werden; alternativ können die aktuellen Kosten für jedes Jahr genau ermittelt werden, um auch individuellen Preisänderungen, die z.B. bei Medikamentenpreisen auch ihrerseits Veränderungen im Ressourcenverbrauch bewirken können, Rechnung zu tragen. Es wurden beide Ansätze verfolgt, um die Ergebnisse gegenüberzustellen. Direkte Kosten wurden für die hier durchgeführte Kostenanalyse als Ausgaben aus Sicht der gesetzlichen Krankenkassen definiert. Nach wie vor schwer monetär zu bewerten ist die gestiegene Lebensqualität durch verbesserte Krankheitskontrolle, die finanzielle Bewertung von quality-adjusted life years (QALY) wird zunehmend kritisch gesehen. Darum wurden hier nur tatsächlich angefallene Kosten berücksichtigt, indirekt wurden Veränderungen der Lebensqualität durch Kostenbetrachtungen stationärer Aufenthalte, Zeiten von Arbeitsunfähigkeit (AU) und vorzeitiger Berentung beleuchtet.

Bei der Berechnung der indirekten Kosten wurden für die Bestimmung von Kosten für vorzeitige Berentung durch Erwerbs-/Berufsunfähigkeit sowohl der Humankapital- (HKA) als auch der Friktionskostenansatz (FKA) verfolgt. Der HKA basiert auf der Annahme, dass ein durch Erwerbsunfähigkeit vorzeitig berenteter Arbeitnehmer bis zum regulären Rentenalter nicht durch einen anderen Arbeitnehmer ersetzt wird. Der FKA geht indessen davon aus, dass der früherberentete Arbeitnehmer nach einer gewissen Dauer, der Friktionsperiode, ersetzt wird. Die Auswertungen wurden getrennt für Patienten bis zum bzw. ab dem 65. Lebensjahr durchgeführt, da mit 65 Jahren ein Eintritt ins Rentenalter angenommen wird und damit indirekte Kosten durch AU-Zeiten und vorzeitige Berentung irrelevant werden. Weiterhin wurden die Kosten zwischen unterschiedlichen Funktionsstadien verglichen. Als Quellen dienten die Statistischen Jahrbücher

der Bundesrepublik Deutschland, Jahresstatistiken der Kranken- und Rentenversicherer, sowie Publikationen und Quellen von statistischen Erhebungen (z.B. Mikrozensus). Entwicklungen einzelner Kostenbereiche als auch die der direkten und indirekten Kosten gesamt wurden über den Verlauf von 10 Jahren betrachtet und aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive diskutiert.

3. Ergebnisse

3.1 Krankheitslast bei frühem oder spätem Erkrankungsbeginn der RA

Bei Trennung des Krankheitsbeginns mit dem 65. Lebensjahr hatten 7.990 Patienten YORA und 1.551 LORA. 76% der YORA- und 69% der LORA-Patienten waren weiblich, das mittlere Alter betrug 58,4 versus 76,0 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer betrug 11,8 und 4,1 Jahre. Von diesen unselektierten Patienten aus der Routineversorgung befanden sich 35% in DAS28-Remission und 55% in einem Stadium niedriger Krankheitsaktivität (DAS28 <3,2), wobei dieses etwas häufiger für die deutlich kürzer erkrankten LORA- als YORA-Patienten zutraf (60% versus 55%). Die durchschnittlich länger erkrankten YORA-Patienten wurden häufiger durch den Rheumatologen als "schwer" oder "sehr schwer" eingestuft, gaben höhere Schmerzen an und waren häufiger RF- oder ACPA- positiv.

Beim Vergleich von altersgematchten Patienten (mittleres Alter 74 Jahre) hatten YORA-Patienten eine mittlere Krankheitsdauer von 20,1 Jahren, LORA 3,4 Jahre. LORA-Patienten befanden sich häufiger in DAS28-Remission. YORA-Patienten wurden signifikant häufiger vom Arzt mit hohem Schweregrad sowie in Steinbrocker-Funktionsklassen III oder IV eingestuft. Alle vom Patienten berichteten Outcomes (Funktion, Schmerz, globaler Gesundheitszustand, Schlafstörungen, Fatigue) waren deutlich schlechter bei YORA. Komorbidität wie Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen und Gastritis/Ulzerationen wurden häufiger bei YORA beobachtet.

Gematcht für Krankheitsdauer (mittlere Dauer 4,1 Jahre) waren LORA-Patienten im Mittel 22 Jahre älter. Sie wiesen eine signifikant schlechtere Funktionskapazität (Steinbrocker und FFbH) auf. Während sich hier YORA und LORA in den meisten Parametern nicht unterschieden, berichteten YORA-Patienten häufiger schwere Schlafstörungen und Fatigue. Diese Unterschiede verstärkten sich, wenn man bei gleicher Krankheitsdauer jüngere YORA-Patienten betrachtete – trotz hier höherer Remissionsraten hatten YORA-Patienten neben schwerer Fatigue hohe Depressionsraten bzw. psychische Störungen. YORA-Patienten waren häufiger ACPA oder RF-positiv. Hingegen wurden fast alle Komorbiditäten häufiger bei LORA als YORA berichtet.

Unabhängig von Alter oder Krankheitsdauer litten YORA-Patienten häufiger an Schlafstörungen und Fatigue. Bezüglich medikamentöser Therapie erhielten ebenfalls unabhängig von Alter oder Krankheitsdauer LORA-Patienten weniger synthetische oder biologische DMARDs – Biologika wurden YORA-Patienten etwa 3-mal häufiger verordnet. Bei gleicher Krankheitsdauer war hingegen die Verordnungsrate von Glukokortikoiden bei LORA deutlich höher, während nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) häufiger bei YORA-Patienten eingesetzt wurden.

Beim Vergleich ACPA/ RF-seropositiver YORA und LORA mit gleicher Krankheitsdauer wurden kaum relevante Unterschiede gefunden. Während bei seronegativen Patienten DAS28-Remission häufiger bei LORA auftrat, war es bei seropositiven Patienten genau umgekehrt. Seronegative YORA-Patienten litten häufiger an Schmerzen, Depression und Fatigue und bewerteten ihren Gesundheitszustand schlechter als LORA-Patienten. Die zuvor beschriebenen Behandlungsunterschiede verstärkten sich bei seronegativen Patienten: LORA-Patienten erhielten deutlich häufiger Glukokortikoide und weniger synthetische oder biologische DMARDs als jünger Erkrankte.

3.2. Vergleich von Remissionskriterien

Für den Vergleich der Remissionskriterien konnten insgesamt 6.864 Patienten ausgewertet werden: 75% waren weiblich, das mittlere Alter lag bei 61,5 Jahren und die mediane Krankheitsdauer bei 9,1 Jahren, der mittlere DAS28 betrug 3,4. 28% der Patienten waren in DAS28-Remission, während nur 7% das Boolesche und 11% das SDAI-Remissionskriterium erfüllten. Patienten in Remission wiesen eine etwa um 3 Jahre kürzere Krankheitsdauer als Patienten auf, die sich nicht in Remission befanden. Zwischen den 3 Remissionsgruppen wurden nur marginale Unterschiede bezüglich druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke und moderate Unterschiede bezüglich CRP oder Arztbeurteilung gefunden.

Dagegen zeigten sich deutliche Unterschiede bei den Patienten-berichteten Outcomes: Während für den Gesundheitszustand in der Booleschen Gruppe per Definition nur Werte von 0 bis 1 erlaubt sind, hatten 38% der Patienten in SDAI- und 76% derer in DAS28-Remission einen Wert >1. Von den nach den neuen Kriterien als in Remission klassifizierten Patienten hatten ungefähr 95% wenig oder keine Schmerzen verglichen zu 70% der Patienten in DAS28-Remission. Ein ähnliches Bild zeigte sich für Fatigue, Morgensteifigkeit und Funktionsstatus, entsprechend war auch der Anteil von Patienten mit limitierender Komorbidität wie Osteoarthritis, Osteoporose und degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen deutlich höher bei Patienten in DAS28-Remission.

Von den 1.931 Patienten in DAS28-Remission befanden sich 21% ebenfalls in Boolescher und 34% in SDAI-Remission. Zwischen Patienten, die die neuen Kriterien erfüllten oder verletzten, wurden die größten Unterschiede beim Gesundheitszustand beobachtet – 96% bzw. 95% der Patienten, die eines der beiden neuen Kriterien verletzten, schätzten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 10 schlechter als 1 ein. Auch für Patienten-berichtete Outcomes, die nicht Bestandteil der Kriterien sind, wie Schmerz, Fatigue und Funktion, wurden vergleichbare Differenzen gefunden. Patienten, die die neuen Kriterien verletzten, wiesen häufiger Morgensteifigkeit (>30 min) auf und hatten mehr chronische muskuloskelettale Begleiterkrankungen, während andere Komorbiditäten keine Rolle spielten. Die logistische Regressionsanalyse lieferte folgende Prädiktoren für die Verletzung der neuen Kriterien: für die Boolesche Definition waren eine lange Krankheitsdauer, höheres Alter, männliches Geschlecht, das Vorhandensein von Wirbelsäulenerkrankungen und höhere Schmerz- und Fatigue-Werte prognostisch; für die SDAI-Remission waren es bis auf Alter und männliches Geschlecht dieselben Parameter, hinzu kamen ein positiver Rheumafaktor, Morgensteifigkeit und ein schlechter Funktionszustand.

Da die muskuloskelettalen Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle für die Nichterfüllung der neuen Remissionskriterien spielten, wurde der Funktionsstatus mit einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung verglichen. Dazu wurden zufällig RA-Patienten in Remission mit Personen der Bevölkerungsstichprobe nach Alter und Geschlecht gematcht, resultierend in Vergleichspartnern für 1.618 Patienten in DAS28-, 412 in Boolescher und 628 in SDAI-Remission. Patienten in DAS28-Remission hatten eine der Normalbevölkerung ähnliche Funktionskapazität, 45% der Patienten hatten FFbH12-Werte >90, was minimalen oder keinen Einschränkungen entspricht, vergleichbar zu 49% in der gematchten Bevölkerungsstichprobe. Hingegen hatten Patienten in Remission nach den neuen Kriterien eine deutlich höhere Funktionskapazität als die gemachte Vergleichsgruppe aus der Bevölkerung (FFbH12-Werte >90: Boolesches Kriterium 72% versus 48%, SDAI 67% versus 47%).

3.3 Entwicklung der Kosten bei RA

Für die Kostenanalysen konnten von 2002 bis 2011 jährlich zwischen 2.902 und 4.020 Patienten ausgewertet werden. Im Mittel waren die Patienten 62 Jahre alt und hatten eine mediane Krankheitsdauer von 9 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten befand sich unterhalb des gesetzlichen Rentenalters, das mittlere Alter in dieser Gruppe betrug 52 Jahre und die Erwerbsbeteiligung stieg von 38% in 2002 auf 52% in 2011, gleichzeitig sank der Anteil wegen Erwerbsunfähigkeit vorzeitig berenteter Personen von 24,5% auf 20,6%. Trotz der gestiegenen

Beteiligung am Arbeitsmarkt blieb der Anteil von Patienten mit Arbeitsunfähigkeit in den letzten 12 Monaten stabil bei etwa einem Drittel der erwerbstätigen Patienten, und die Summe der AU-Zeiten pro Kalenderjahr sank von 60 auf 47 Tage bei Patienten mit AU. Die Subgruppe der im Rentenalter befindlichen Patienten war im Mittel 73 Jahre alt.

Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, welche Arztbesuche, Medikamente, sonstige Behandlungen, Krankenhausaufenthalte und stationäre Rehabilitation umfasst, weist deutliche Veränderungen zwischen 2002 und 2011 auf. In der Gesamtgruppe stieg der Anteil von Biologika von 4% in 2002 auf 25% in 2011, mit Raten von 31% in der jüngeren und 19% in der älteren Subgruppe im Jahr 2011. Stationäre Aufenthalte gingen sowohl in Häufigkeit als auch Dauer zurück.

Erwartungsgemäß nahmen mit den veränderten Verordnungshäufigkeiten die direkten Kosten zu: der Kostenanstieg für Biologika betrug 3.598€ in der jüngeren und 2.265€ in der älteren Subgruppe. Im selben Zeitraum sanken die Kosten für synthetische DMARDs um 54€ und 19€ während sie für andere antirheumatische Medikamente, einschließlich Steroide, nicht-selektive und selektive NSAR als auch Osteoporosemittel, um 23-35€ stiegen. Die höheren Therapiekosten gingen mit sinkenden Kosten für stationäre Behandlungen einher, der Rückgang betrug 299€ für jüngere und 429€ für berentete Patienten. Alle anderen Kosten waren grob betrachtet unverändert. Zusammengefasst betrug der Anstieg der gesamten direkten Kosten zwischen 2002 und 2011 etwa 3.292€ für einen Patienten im erwerbsfähigen Alter und 2.121€ für einen berenteten Patienten.

Bei Patienten im erwerbsfähigen Alter bilden die indirekten Kosten einen wichtigen Teil der krankheitsbedingten Kosten aus gesellschaftlicher Perspektive: AU verursachte Kosten von etwa 1.700€ pro Patient im Jahr 2002 und sank auf 1.530€ in 2011. Der Hauptanteil indirekter Kosten fällt auf vorzeitige Berentung: bei Anwendung des FKA betrug der Anteil 1.680€ in 2002, welcher bis 2011 auf 1.550€ sank; mit dem HKA reduzierten sich die Kosten von 8.902€ auf 8.229€. Damit verringerten sich die gesamten indirekten Kosten um 310€ (FKA) und 855€ (HKA).

Zusammenfassend sind die absoluten jährlichen Gesamtkosten um etwa 2.981€ mit dem FKA bzw. 2.437€ mit dem HKA für Patienten im erwerbsfähigen Alter gestiegen. Bei berenteten Patienten betrug die Zunahme der Gesamtkosten etwa 2.121€.

In der betrachteten Dekade fiel bei Patienten im Erwerbsalter der Anstieg der direkten Kosten im Vergleich zu jährlich aktualisierten Preisen (+67%) bei der Anwendung fester Preise von 2002 etwas geringer (+60%) und mit festen Preisen von 2011 am niedrigsten aus (+45%). Diese Abstufung überträgt sich auf die Gesamtkosten: zwischen 2002 und 2011 betrug der Anstieg mit

dem FKA +36%, mit 2002er Preisen +29% und mit 2011er Preisen +22%; mit dem HKA waren die Zahlen entsprechend +16%, +10% und +6%.

Da über die Jahre eine Verschiebung zu besseren Funktionsstadien beobachten wurde, war von Interesse, ob sich die Kosten auch innerhalb von Funktionsklassen (HAQ: ≤ 0.5 , $>0.5-1$, $>1-2$, $>2-3$) verändert haben. Bei Patienten im Erwerbsalter stiegen die direkten Kosten in allen Funktionsklassen an. Im Gegensatz dazu waren die indirekten Kosten, wenn der HKA zugrunde gelegt wurde, 2011 niedriger als 2002 außer bei Patienten mit moderater Funktionseinschränkung ($>1-2$), die einen Anstieg zeigten. Unter Anwendung des FKA wurde ein stärkerer Rückgang für die Gruppe mit schlechter Funktion beobachtet, und nahezu keine Veränderung für Patienten in den zwei guten Funktionsklassen. Bezüglich der Gesamtkosten zeigte sich eine deutliche Kostenzunahme in der Gruppe mit moderater Einschränkung, während in den 2 besseren Gruppen geringere Anstiege und ein Rückgang bei Patienten mit schwerer Funktionseinschränkung beobachtet wurde.

4. Diskussion

4.1 Krankheitslast bei frühem und spätem Erkrankungsbeginn der RA

Mehrere Studien haben sich bereits mit den Unterschieden in Krankheitsausprägung, Schweregrad, Behandlung und Prognose von RA in Abhängigkeit vom Alter bei Krankheitsbeginn befasst. Studien, die Patienten mit gleicher Krankheitsdauer verglichen haben, fanden ein schlechteres Outcome bei LORA, wohingegen ältere Studien, die nicht für die Krankheitsdauer kontrolliert haben, eine bessere oder vergleichbare Prognose für LORA im Vergleich zu YORA berichtet haben.

In der hier durchgeführten Untersuchung wurde angestrebt, den Einfluss von Krankheitsdauer und Alter in einem Datensatz zu verifizieren. Es ist einleuchtend, dass bei gleicher Krankheitsdauer die älteren Patienten unter dem Einfluss altersbedingter Komorbidität Funktionseinschränkungen aufweisen werden. Während Camacho et al. den Einfluss des Alters bei Symptombeginn auf funktionelle Einschränkungen gemessen mit dem HAQ erst im Langzeitverlauf von ≥ 5 Jahren bei Frauen und >10 Jahren bei Männern nachweisen konnte [10], waren funktionelle Diskrepanzen, gemessen mit dem FFbH, in unseren Daten bereits nach im Mittel 4.1 Jahren Krankheitsdauer sichtbar.

Komorbidität interagiert mit der Lebensqualität, der Prognose und dem Verlauf der RA. Wie durch das höhere Alter zu erwarten war, litten LORA-Patienten bei gleicher Krankheitsdauer häufiger unter Osteoporose. Die Auswirkung der RA auf die Komorbidität wurde beim

Vergleich altersgemachter Patienten deutlich: YORA-Patienten hatten signifikant mehr Osteoporose, kardiovaskuläre, renale und gastrointestinale Begleiterkrankungen, die mit der RA oder ihrer medikamentösen Therapie in Verbindung stehen.

Beim Vergleich von Patienten gleicher Krankheitsdauer traten Depression oder psychische Beschwerden signifikant häufiger bei YORA auf. Weiterhin litten YORA-Patienten häufiger unter Schlafstörungen und Fatigue unabhängig von Alter oder Krankheitsdauer. Es kann vermutet werden, dass die Wahrnehmung der chronischen Erkrankung von der individuellen Lebensphase abhängt - Patienten im Erwerbsleben empfinden die Einschränkungen in ihrem Alltagsleben wahrscheinlich intensiver als berentete Personen. Ang et al. hat eine begleitende Depression als einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität bei RA-Patienten beschrieben [11], so dass diese Begleiterkrankung erkannt und adäquat behandelt werden sollte.

Bei gleicher Krankheitsdauer waren ACPA oder RF signifikant häufiger bei YORA zu finden, was im Einklang mit anderen Studien ist [12]. Seropositive LORA war mit höherer Krankheitsaktivität und niedrigeren Remissionsraten assoziiert als seropositive YORA, was die Verbindung von Alter und Komorbidität als Risikofaktoren für das Verfehlen einer Remission nahelegt.

Innerhalb der seronegativen Subgruppe litten YORA-Patienten trotz ihres jüngeren Alters mehr an Schmerz und Fatigue und stuften ihren Gesundheitszustand schlechter ein als LORA-Patienten. Hingegen zeigten vom Arzt beurteilte Parameter wie Schweregrad, DAS28 und Remission keine Unterschiede. Das könnte ein Hinweis sein, dass ältere Patienten vergleichbare Gesundheitsprobleme nicht so schwer bewerten wie jüngere Patienten, die vor dem Hintergrund gleich alter Personen ohne RA-Erkrankung urteilen.

Die hervorstechendsten Ergebnisse betreffen jedoch die Therapie. LORA-Patienten wurden bei gleicher Krankheitsdauer signifikant seltener mit synthetischen DMARDs oder Biologika behandelt, obwohl eine vergleichbare Krankheitsaktivität vorlag. Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus dem CORRONA-Register, wo für RA-Patienten mit spätem Beginn ebenfalls niedrigere Raten für Biologika und Kombinationstherapie berichtet wurden [13]. Eine verhaltene Verordnung von DMARDs bei älteren Patienten wurde auch im Norfolk Arthritis-Register beobachtet, wo jüngeres Alter ein unabhängiger Prädiktor für Biologikatherapien war [14]. Dieses mag zum einen in der höheren Belastung durch Komorbidität begründet sein und den damit in Verbindung stehenden Kontraindikationen, andererseits könnte die Sorge um Interaktionen mit anderen Medikamenten die Verordnungen einschränken. Da es jedoch eine hohe Evidenz für eine erfolgreiche Krankheitskontrolle durch Methotrexat und anti-TNF-Inhibitoren bei gleichzeitiger Senkung des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität für RA-

Patienten gibt [15], stellen die niedrigen Verordnungsraten von DMARDs bei älteren Patienten ein potenzielles Behandlungsdefizit dar.

Die hier vorgelegten Analysen legen nahe, dass nicht das Alter bei Beginn der rheumatoiden Arthritis sondern eher die Krankheitsdauer den wichtigsten Faktor für Unterschiede in der Krankheitslast darstellt. Die trotz vergleichbarer Krankheitsaktivität und niedrigerer Remissionsraten signifikant geringere Zahl von LORA-Patienten mit Biologikatherapie signalisiert ein konservatives Ordnungsverhalten bei älteren Patienten und weist möglicherweise auf ein Behandlungsdefizit hin.

4.2. Vergleich von Remissionskriterien

Bei einem ersten Vergleich der vorläufigen ACR/EULAR-Kriterien und der DAS28-Remission stellten sich beide neuen Kriterien als strikter dar, signifikant weniger Patienten wurden als in Remission eingestuft. Von den beiden neuen Kriterien wurde das SDAI-Kriterium am häufigsten erreicht, und Patienten, die das Boolesche Kriterium erfüllten, hatten im direkten Vergleich einen besseren Gesundheitszustand sowie niedrigere Schmerz- und Fatigue-Scores.

Bei Patienten in DAS28-Remission waren Krankheitsdauer, Schmerz, Fatigue und eine begleitende Wirbelsäulenerkrankung Risikofaktoren, die neuen Kriterien nicht zu erfüllen. Frauen erreichten DAS28-Remission seltener als Männer, was bereits von anderen Studien berichtet wurde und auf die bei Frauen generell höhere BSG und mehr schmerzhaft Gelenke zurückzuführen ist [16]. Dieser geschlechtsbedingte Bias scheint bei den neuen Kriterien keine Rolle zu spielen.

Ähnlich zur BEST-Studie, wo im ersten Jahr der Beobachtung 8% der Patienten SDAI- und 23% DAS28-Remission erreichten [17], ergaben die eigenen Daten 11% und 28%. Für sehr frühe RA hat Vermeer et al. das Erreichen der Booleschen Remission für 20.1% nach 6 Monaten berichtet [18]. Bei weiteren 21% waren alle Kriterien bis auf den Gesundheitszustand ≤ 1 erfüllt. Selbst bei Patienten mit völlig inaktiver Erkrankung bezogen auf Joint-counts und CRP war bei 41% der Gesundheitszustand >1 . Diese Patienten hatten zudem hohe Schmerzen und Fatigue, was sich mit den eigenen Daten deckt. Dennoch scheint bei unseren Patienten die Selbsteinschätzung nicht ungerechtfertigt überhöht – Patienten, die die neuen Kriterien verletzten, hatten mehr druckschmerzhaft Gelenke, höhere CRP-Werte, und wurden auch vom Arzt mit einer höheren Krankheitsaktivität eingestuft. Aus klinischer Sicht haben diese Patienten gute Gründe, ihre Krankheitsaktivität schlechter als 1 einzustufen.

In einem Review von verschiedenen Beobachtungsstudien und klinischen Versuchen wurde gezeigt, dass Komorbidität, Fatigue und Morgensteifigkeit – was in derselben Altersgruppe auch bei Personen ohne RA auftreten kann – bei vielen Patienten zur Verletzung der alten ACR-Remissionskriterien führt [19]. Außerdem können schmerzhafte oder geschwollene Gelenke auch die Folge anderer Erkrankungen oder einer dauerhaften, durch die RA verursachten Gelenkschädigung sein. Der mit den Kerndokumentationsdaten durchgeführte Vergleich mit der Normalbevölkerung hat ergeben, dass die neuen Remissionskriterien Patienten selektiert haben, die einen besseren Funktionsstatus als die alters- und geschlechtsgematchte Bevölkerungsstichprobe aufwiesen. Das legt die Vermutung nahe, dass die neuen Kriterien vorzugsweise Patienten selektieren, die nicht nur frei von aktiver RA sondern auch frei von anderen einschränkenden muskuloskelettalen Erkrankungen sind, was sich mit Aussagen von Masri et al. deckt [20]. Konkret vermehren 20% der Gesamtbevölkerung schwere oder einschränkende Rückenschmerzen [9]. Unter Berücksichtigung der hohen Korrelation von Schmerzen und Gesundheitszustand würden die meisten von ihnen die neuen Remissionskriterien nicht erfüllen. Diese Aussage wird auch durch den Fakt unterstützt, dass Patienten, die die neuen Remissionskriterien erreichen, deutlich weniger degenerative Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankungen hatten als Patienten in DAS28-Remission, sowie nicht in Remission befindliche Patienten die höchsten Komorbiditätsraten aufwiesen. Da klinische Studien Patienten mit schwerer Komorbidität für gewöhnlich nicht einschließen, dürfte diese Verzerrung durch Komorbidität dort keine Relevanz haben. Jedoch würde die Anwendung dieser Kriterien zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen im praktischen Alltag dringend das klinische Urteil erfordern, um Überbehandlung zu vermeiden. Schmerzen, die von Komorbidität herrühren, müssen dabei beachtet und entsprechend mit anderen Therapieoptionen als immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden.

Auf der anderen Seite kann eine Überschätzung der Funktionskapazität bei Patienten mit inaktiver RA nicht ausgeschlossen werden, was durch Ergebnisse von Heiberg et al. unterstützt wird, dass Patienten in Remission oder mit niedriger Krankheitsaktivität und die Mehrheit der Patienten mit moderater Krankheitsaktivität ihren Zustand akzeptabel fanden [21].

Abschließend ist anzumerken, dass die neuen Kriterien aufgrund ihrer Definition einen beachtlichen Anteil von Patienten aus der Routineversorgung mit klinisch inaktiver RA nicht als Remission einstufen. Auf der anderen Seite sollte in der Routineversorgung die Erkennung und Behandlung von Begleiterkrankungen ausreichend Beachtung finden, um bei Patienten mit ungünstiger Selbsteinschätzung, Schmerzen oder Fatigue trotz inaktiver RA eine Überbehandlung der rheumatischen Grunderkrankung zu vermeiden.

4.3 Entwicklung der Kosten bei RA

Zwischen 2002 und 2011 wurde in der deutschen Rheumatologie ein kontinuierlicher Kostenanstieg beobachtet, der durch die zunehmende Verordnung von Biologika getrieben wurde. Jedoch wurde dieser Anstieg teilweise durch rückläufige Kosten für stationäre Behandlung, AU und vorzeitige Berentung ausgeglichen. Bei den hier vorgestellten Kostenanalysen wurden nur direkte und indirekte Kosten betrachtet. Die stetigen Verbesserungen in Funktionsfähigkeit, Schmerz, Krankheitsaktivität und Gesundheitszustand lassen vermuten, dass ein vollständiger ökonomischer Ansatz unter Berücksichtigung von QALY-Bewertungen in einem weitergehenden Ausgleich zwischen steigenden Kosten und Verbesserungen der Lebensqualität resultieren würde, auch wenn sich diese bereits zum Teil in den Einsparungen bei den indirekten Kosten niederschlagen.

Bei Berücksichtigung der Funktionsfähigkeit haben sich die verdoppelten direkten Kosten von Patienten mit moderater oder geringer Funktionseinschränkung nicht vollständig in die direkten Kosten der Gesamtkohorte übertragen, da über den Beobachtungszeitraum eine Verschiebung der Patientenpopulation hin zu besseren Funktionsklassen stattgefunden hat.

Die berechneten Kostengrößen fügen sich in das Bild anderer westeuropäischer Länder und Nordamerikas, die in einem systematischen Review über 26 Publikationen bis 2007 von Franke et al. [22] berichtet wurden. Die eigenen Daten der ersten Beobachtungsjahre entsprechen den dort ermittelten mittleren direkten Jahreskosten von 4.170€ während für die Jahre nach 2007 höhere direkte Kosten ermittelt wurden. Dass die direkten Kosten stark von den Medikamentenpreisen abhängen unterstreicht der Vergleich mit norwegischen Zahlen, wo die jährlichen Medikationskosten bei RA-Patienten in einem Register mit 16% Biologika basierend auf 2010er Preisen 2.249€ betragen [23], während in den eigenen Daten im Jahr 2007 bei exakt derselben Biologikarate die medikamentösen Jahreskosten bei 3.756€ lagen.

Aus Holland wurden gewichtete AU-Kosten von 2.770€ pro Patient und Produktivitätsausfallkosten von 8.452€ mit dem HKA und 1.441€ mit dem FKA berichtet [24]. Unsere Kosten für AU lagen niedriger (1.707€ in 2002 und 1.525€ in 2011) und waren für vorzeitige Berentung vergleichbar. In einer schwedischen Studie von 2007 für stationäre Patienten im Alter von 19-64 Jahren betragen die Kosten für AU und vorzeitige Berentung, die auf die RA zurückzuführen sind, 9.000€ [25], was sich mit unseren indirekten Kosten im Jahr 2007 mit 9.213€ unter Anwendung des HKA deckt.

Eine Stärke der vorgestellten Kostenanalyse ist die Beobachtung von Kostenentwicklungen in einer großen Patientenpopulation, die in derselben Studie und aus den gleichen

rheumatologischen Zentren über 10 Jahre erhoben wurde. Einschränkend muss angemerkt werden, dass wahrscheinlich durch Erinnerungsbias die auf 12 Monate bezogenen Komponenten unterschätzt wurden, jedoch noch wichtiger, Medikationskosten überschätzt wurden: da zur Kostenermittlung nur öffentlich verfügbare Preislisten verfügbar waren, konnten Rabattverträge zwischen Krankenversicherern und pharmazeutischen Unternehmen, die Rabatte bis zu 30% beinhalten können und nicht zugänglich sind, nicht berücksichtigt werden. Bezogen auf die rheumatologische Versorgung in Deutschland im Allgemeinen sind die Kosten für Biologika überschätzt, da 50% unserer analysierten Einrichtungen Tertiärzentren sind, die höhere Verordnungsraten aufweisen als niedergelassene Einrichtungen (in 2011 29% gegenüber 16%), während der Anteil niedergelassener Fachärzte unter den deutschen Rheumatologen 81% beträgt. Unter Berücksichtigung, dass Biologika fast ausschließlich von Rheumatologen verordnet werden, und basierend auf dem Ergebnis einer deutschen Bevölkerungsstudie, dass sich im Jahr 2008 64% der RA-Patienten in rheumatologischer Betreuung befanden [26], müssen die Biologika-Kosten um etwa ein Drittel gekürzt werden, wenn man die Zahlen auf die Gesamtheit der RA-Patienten übertragen will.

Zusammenfassend haben die Daten gezeigt, dass sich trotz deutlich gestiegener Medikationskosten die Gesamtkosten für rheumatologisch betreute RA-Patienten nicht substantiell verändert haben, was bei möglicher Berücksichtigung von Rabattverträgen vermutlich noch deutlicher geworden wäre. Die Daten zeigen zudem, dass der durch Biologika verursachte Kostenanstieg seit 2009 ein Plateau erreicht hat, das auch durch Analysen aktueller Daten aus 2012 bestätigt wird. Unter dem zunehmenden Trend zu früherem Therapiebeginn, verbesserten Therapiestrategien und insgesamt verbesserten Outcomes, aber auch mit der 2015 erwarteten Zulassung von Biosimilars, ist zu erwarten, dass es in den kommenden Jahren zu keinen oder nur moderaten weiteren Kostenanstiegen bei der Behandlung von RA-Patienten kommen wird.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Zink A., Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert Koch Institut; 2010. Report No.: 49.
- 2 Villa-Blanco JJ, Calvo-Alen J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging* 2009;26:739-50.
- 3 Kavanaugh AF. Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? *Am J Med* 1997;103:40S-8S.
- 4 Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewe R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-13.
- 5 Windt R, Glaeske G, Hoffmann F. [Prescription of TNF-alpha inhibitors and regional differences in 2010]. *Z Rheumatol* 2011;70:874-81.
- 6 Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H. The National Database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:199-206.
- 7 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, . The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 8 Bradley E. Bootstrap methods: Another look at the jackknife. *The Annals of Statistics* 1979;7:1-26.
- 9 Schmidt CO, Raspe H, Pflingsten M, Hasenbring M, Basler HD, Eich W, Kohlmann T. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:2005-11.
- 10 Camacho EM, Verstappen SM, Lunt M, Bunn DK, Symmons DP. Influence of age and sex on functional outcome over time in a cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1745-52.
- 11 Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1013-9.
- 12 Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, Duman M. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;42:225-31.
- 13 Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006;65:1226-9.

- 14 Verstappen SM, Lunt M, Bunn DK, Scott DG, Symmons DP. In patients with early inflammatory polyarthritis, ACPA positivity, younger age and inefficacy of the first non-biological DMARD are predictors for receiving biological therapy: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1428-32.
- 15 Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
- 16 Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1127-31.
- 17 Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, Gerards AH, Ten WS, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1815-21.
- 18 Vermeer M, Kuper HH, van der Bijl AE, Baan H, Posthumus MD, Brus HL, van Riel PL, van de Laar MA. The provisional ACR/EULAR definition of remission in RA: a comment on the patient global assessment criterion. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1076-80.
- 19 Mäkinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:22-8.
- 20 Masri KR, Shaver TS, Shahouri SH, Wang S, Anderson JD, Busch RE, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Wolfe F. Validity and Reliability Problems with Patient Global as a Component of the ACR/EULAR Remission Criteria as Used in Clinical Practice. *J Rheumatol* 2012;39:1139-45.
- 21 Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:967-71.
- 22 Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, Boonen A, Severens JL. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S118-S123.
- 23 Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1618-27.
- 24 Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30 Suppl 1:S3-S8.
- 25 Neovius M, Simard JF, Askling J. How large are the productivity losses in contemporary patients with RA, and how soon in relation to diagnosis do they develop? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1010-5.
- 26 Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, Zink A. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population - results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:650-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dörte Huscher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Versorgungsepidemiologie der rheumatoiden Arthritis in der vergangenen Dekade – Prognose, neue Behandlungsziele und aktuelle Kostenentwicklungen. Eine Analyse von Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Dörte Huscher hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, Richter J, Zink A. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. Clin Exp Rheumatol. 2013 Mar-Apr;31(2):256-62. **Impact Factor = 2,973**, Januar 2015.

Beitrag im Einzelnen: Entwurf Artikelkonzept, Datenanalyse, Dateninterpretation, Verfassen des Artikels inklusive Tabellen und Grafiken, Review-Bearbeitung

Publikation 2: Thiele K, Huscher D, Bischoff S, Späthling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, Kohlmann T, Zink A; German Collaborative Arthritis Centres. Performance of the 2011 ACR/ EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1194-9. **Impact Factor = 9,270**, Januar 2015.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei Entwurf Artikelkonzept, Datenanalyse, Dateninterpretation, Verfassen des Artikels inklusive Tabellen und Grafiken, Review-Bearbeitung

Publikation 3: Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, Bischoff S, Zink A; for the German Collaborative Arthritis Centres. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Ann Rheum Dis. 2014 Jan 9 [Epub ahead of print]. **Impact Factor = 9,270**, Januar 2015.

Beitrag im Einzelnen: Entwurf Artikelkonzept, Datenanalyse, Dateninterpretation, Verfassen des Artikels inklusive Tabellen und Grafiken, Review-Bearbeitung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikation 1:

Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, Richter J, Zink A. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. Clin Exp Rheumatol. 2013 Mar-Apr;31(2):256-62.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=6047>

Publikation 2:

Thiele K, Huscher D, Bischoff S, Späthling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, Kohlmann T, Zink A; German Collaborative Arthritis Centres. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1194-9.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201821>



OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade

Dörte Huscher,^{1,2} Thomas Mittendorf,³ Ulrich von Hinüber,⁴ Ina Kötter,⁵ Guido Hoese,⁶ Andrea Pfäfflin,¹ Sascha Bischoff,¹ Angela Zink,^{1,2} for the German Collaborative Arthritis Centres

Handling editor Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204311>).

¹Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Centre, A Leibniz Institute, Berlin, Germany

²Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital, Berlin, Germany

³Herescon GmbH, Health Economic Research & Consulting, Hannover, Germany

⁴Rheumatologist in Private Practice, Hildesheim, Germany

⁵Department of Rheumatology, Robert-Bosch Hospital, Stuttgart, Germany

⁶Rheumatologist in Private Practice, Stadthagen, Germany

Correspondence to

Dörte Huscher, Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Centre Berlin, A Leibniz Institute, Charitéplatz 1, Berlin 10117, Germany; husch@drfz.de

Received 23 July 2013

Revised 7 November 2013

Accepted 10 December 2013

ABSTRACT

Objective To estimate the changes in direct and indirect costs induced by patients with rheumatoid arthritis (RA) in German rheumatology, between 2002 and 2011. To examine the impact of functional status on various cost domains. To compare the direct costs incurred by patients at working age (18–64 years) to patients at an age of retirement (≥ 65 years).

Methods We analysed data from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres with about 3400 patients each year. Costs were calculated using fixed prices as well as annually updated cost factors. Indirect costs were calculated using the human capital as well as the friction cost approaches.

Results There was a considerable increase in direct costs: from €4914 to €8206 in patients aged 18–64, and from €4100 to €6221 in those aged ≥ 65 , attributable to increasing prescription of biologic agents (18–64 years from 5.6% to 31.2%, ≥ 65 years from 2.8% to 19.2%). This was accompanied by decreasing inpatient treatment expenses and indirect costs due to sick leave and work disability. The total growth of cost, on average, was €2437–2981 for patients at working age, and €2121 for patients at retirement age.

Conclusions The increase in treatment costs for RA over the last decade was associated with lower hospitalisation rates, better functional status and a lower incidence of work disability, offsetting a large proportion of risen drug costs. Since the rise in drug costs has manifested a plateau from 2009 onwards, no relevant further increase in total costs for patients with RA treated in German rheumatology is expected.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease with a prevalence around 0.8 (range: 0.3–1.0) per 100 adults, and a peak in onset of disease between 55 years and 64 years of age.^{1–3} It has a high societal impact due to treatment requirements and losses in productivity. Cost-of-illness studies in Europe and Northern America estimated €4000–6000 for healthcare expenditures per patient and year.^{4–6} In a representative US household survey from 2008, the median annual healthcare expenditures for RA were US\$4677 compared with US\$1229 in a non-RA control group. Adjusted for differences in patient characteristics and comorbidities, incremental costs for RA were US\$2085.⁵ In German rheumatology, treatment costs in 2002 were €4737 per patient and year.⁷

The growing use of biologic agents in daily rheumatological practice has led to a 3-fold to 6-fold increase in direct costs in various European countries.^{8–9} The changes in treatment patterns have been accompanied by a decrease in mean disease activity (DAS28), in hospitalisation, sick leave and work disability.¹⁰ Significant reductions in hospitalisation, outpatient physician care, nurse visits and physiotherapy were observed in Sweden between 2001 and 2010 in RA patients relative to the general population.¹¹ A systematic review of 19 studies showed positive effects of biological agents on absenteeism and presenteeism.¹² Since longstanding high disease activity, poor functional status and comorbidity are the main cost drivers in RA,^{13–14} the objective of this study was to analyse how recent changes in treatment and outcomes are reflected in resource utilisation and societal cost.

In Germany, biologic therapies for the treatment of RA are almost exclusively prescribed by rheumatologists. The National Database of the Collaborative Arthritis Centres (NDB), monitoring routine care in rheumatology since 1993, gives a structured insight to patients in need of these therapies. We analysed annual cross-sectional data from 2002 to 2011 to evaluate resource use and indirect cost components since the introduction of biologic therapies.

PATIENTS AND METHODS

Database

We used data from outpatients fulfilling the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria for RA¹⁵ who were enrolled in the NDB between 2002 and 2011. Consecutive patients seen in the participating clinics or practices were recorded once per year, either as new or as follow-up cases. Data monitoring, as well as checks for completeness and plausibility, were performed centrally. Of the 18 participating centres which can be considered representative of German rheumatology,¹⁰ four outpatient clinics and four rheumatologic practices continuously reported over the entire decade. Their data were included in the analysis. Physicians documented symptom onset, diagnosis, comorbid conditions, drug prescriptions, non-medicinal treatment (eg, physiotherapy), and the disease activity score based on 28 joints (DAS28-ESR). Patients reported the incidence and duration of hospitalisation, inpatient and outpatient rehabilitation, sick leave, retirement status including permanent work disability, and the number of physician visits. Patient-reported indicators of

To cite: Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2013-204311

quality of life were pain, fatigue and global health (on numerical rating scales from 0 to 10 with 10 being the poorest value) and functional status, using the Hannover Functional Status Questionnaire (FFbH). This 18-item scale with scores ranging from 0 to 100 (100=full function) can be transformed into Health Assessment Questionnaire (HAQ) values.¹⁶ We report the HAQ values in the following. The NDB received study approval from the ethics committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin (EA1/196/06).

Cost components

When calculating the development of direct costs over time, two different approaches can be taken: resource utilisation cost can be calculated with fixed prices, taken from the first or the last observed year; alternatively, actual costs or prices from each respective year can be applied to reflect changes in pricing. We followed both approaches in figure 1 to visualise the differences. In all analyses we used current prices.

Direct costs in the context of this paper are defined as expenses from the perspective of the statutory health insurance. Around 90% of the German population is covered under this health insurance system, with almost full coverage of all health-care services, leaving only minimal copayments for patients.

In 2005, the documentation routine for disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) during the past 12 months was changed from a binary yes/no format to recording also start and stop dates, as well as dosages. We, therefore, imputed information on dosing and duration for DMARDs and glucocorticoids (GC) for 2002–2004 with the median values from the following years. Drug costs for DMARDs and GCs were calculated based

on official prices for each individual year.¹⁷ Costs do not include the costs of administration.

For other concomitant drug therapies, such as non-selective NSAIDs, COX-2 inhibitors or antiosteoporotic drugs, information was available only in a yes/no format. Allowing for treatment start during the year and assuming a continuous intake due to the chronic disease thereafter, an average intake of 9 months with average dosages was used for calculation.

Patients reported on non-drug therapies, including physiotherapy, occupational therapy, and patient education, which they had received during the past 12 months through 2004. From 2005 onwards, this data was retrieved from the physician.

Imaging included X-rays of the hands, feet and spine, MRI, CT, sonography of the joints and osteodensitometry.

The average daily cost of inpatient rehabilitation was based on the annual statistics of the German Pension Insurance Funds.¹⁸ The hospitalisation costs were retrieved from the online database of the costs distribution of hospitals of the Federal Statistical Office.^{19 20}

In line with current health economic guidelines,²¹ the cost for a day of sick leave or work disability was calculated as the gross income from dependent work divided by the number of persons employed in dependent work, which resulted in €95–99 per day.²² We have restricted considerations to costs due to absenteeism, since presenteeism and occupational changes could not be estimated with our data. However, capturing the number of absent days is relatively straightforward and uncontroversial, while measurement of presenteeism and unpaid work still lacks a clear measurement methodology.^{23 24}

To evaluate indirect costs, a human capital (HCA), and also a friction cost approach (FCA) were used when calculating the

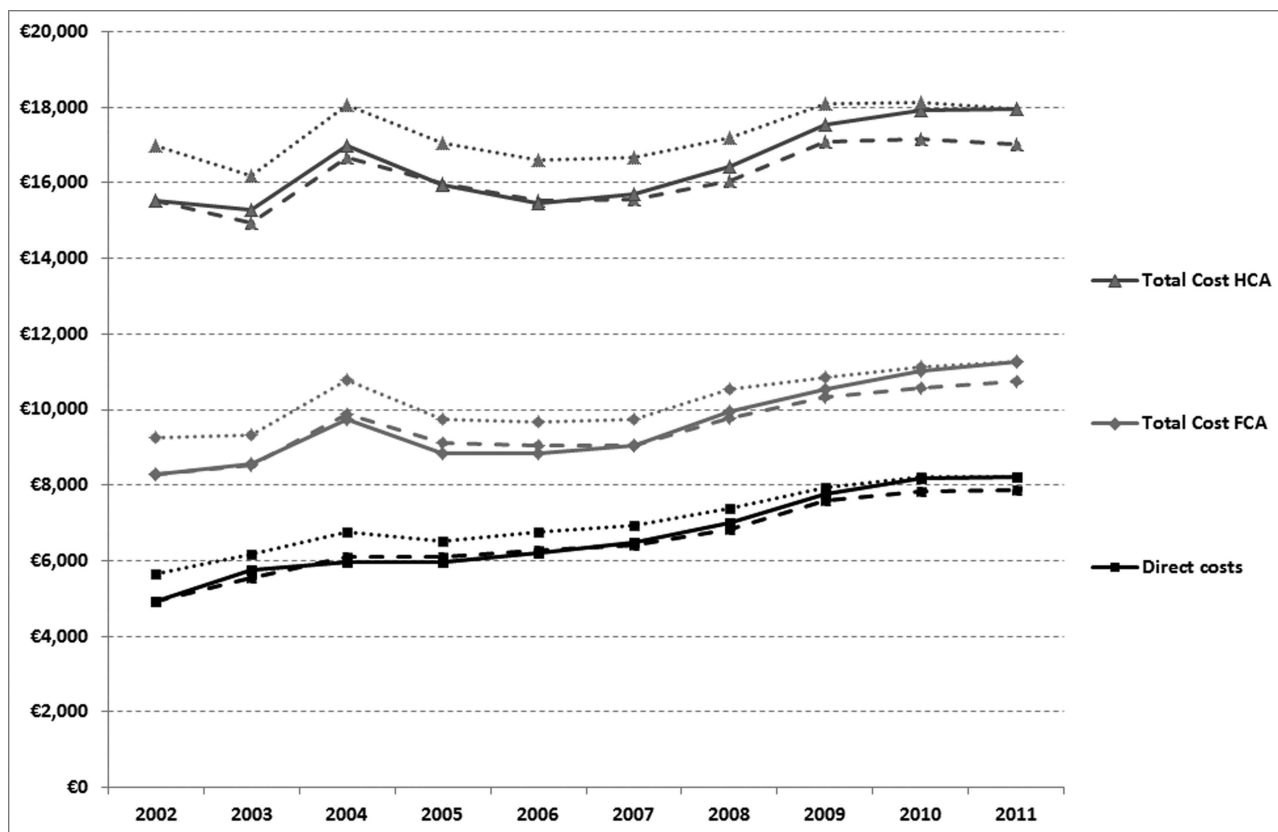


Figure 1 Cost development of direct and total costs with current prices (solid line), with fixed prices of 2002 (dashed line), and with fixed prices of 2011 (dotted line) for patients aged 18–64 years.

cost of disability pensions. The HCA assumes that an individual resigning from employment due to permanent work disability will not be replaced until the regular retirement age. The FCA takes into account that an early retired employee is replaced within a certain period,^{22–25} in Germany 60–69 days in that decade (see online supplement S1).

The average annual costs were calculated for patients at working age (18–64 years), and for those in retirement age (≥ 65 years). Furthermore, costs were compared in subgroups stratified by functional capacity.

RESULTS

Between 2902 and 4020 adult patients with RA could be included in the analyses for the years 2002–2011 (table 1). On average, patients were 62 years old with median disease duration of 9 years. The mean disease activity score (DAS28-erythrocyte sedimentation rate (ESR)) decreased from 3.9 to 3.5 over the course of the observation. This is in line with an increase of the proportion of patients with a low disease activity (DAS28 $<$ 3.2), from 35% in 2002 to 46% in 2011. Approximately half the patients were at working age with an average age of 52 years in that subgroup. The proportion of gainfully employed patients rose from 39% in 2002 to 53% in 2011. The proportion of patients on disability pension decreased from 24.5% to 20.6%. Despite the rising participation in the workforce, the proportion of patients with periods of sick leave during the past 12 months remained stable with about one-third of those gainfully employed, and the cumulative duration of sick leave episodes decreased from 60 days to 47 days for those with any disease absence. On average, the subpopulation in retirement was 73 years of age. There was no relevant difference in patient-reported outcomes or disease activity between the younger and the older groups.

Use of healthcare

Healthcare usage, which comprises physician visits, medications, non-drug treatments and hospitalisation as well as inpatient rehabilitation, changed considerably between 2002 and 2011 (table 2). In the entire patient population, the proportion of patients being prescribed biologic DMARDs increased from 4% in 2002 to 25% in 2011, with 31% in the younger and 19% in the older population in 2011. Inpatient treatments decreased in frequency and duration, with a more pronounced decline in duration in the older group, and in both groups higher shortening compared to the age-matched and sex-matched general population. Imaging techniques were applied with a decreasing frequency, which can be attributed mainly to an 18% decline in X-rays of hands and feet.

Cost development

During the analysed decade, overall direct cost of patients aged 18–64 years increased by 3292€ (+67%) (figure 1). When applying fixed prices of 2002, the rise is somewhat lower (€2951, +60%). It is the lowest when using fixed prices of 2011 (€2552, +45%). Comparing total costs between 2002 and 2011, the increase is €2981 (+36%) with the FCA, and €2437 (+16%) when using the HCA. With fixed prices from 2002, this is reduced to €2448 (+29%) for FCA and €1481 (+10%) for HCA. Applying fixed prices of 2011, the total cost increase is the lowest with €2015 (+22%) for FCA, and €983 (+6%) for HCA, respectively.

In agreement with changing prescription patterns, costs for drug treatment increased, regardless of whether patients were at working age or retired (table 3). The increase in cost for

biologic DMARDs was €3598 for younger patients, and €2265 for older patients. In the same period, the average cost for synthetic DMARDs decreased by €54 and €19, respectively. Costs for other antirheumatic drugs, including steroids, non-selective and selective NSAIDs, as well as osteoporosis prophylaxis or treatment, increased by €23–35.

The increasing drug costs were accompanied by decreasing costs for inpatient treatment, with reductions of €299 for a younger patient, and €429 for a retired patient. For younger patients, two-thirds of these savings were generated by fewer treatments in acute care hospitals, and one-third by less inpatient rehabilitation. For older patients, three-quarters of the cost savings were attributable to treatment in acute care hospitals, and one-quarter to rehabilitation. Other costs remained roughly the same. In summary, between 2002 and 2011, total direct costs increased by approximately €3292 for a patient at working age, and €2121 for a retired patient. Changes in cost shares for direct costs are illustrated in online supplement S2.

For patients at working age, the indirect costs of sick leave and permanent work disability form an important part of a patient's average annual costs from a societal perspective. Sick leave accounted for approximately €1700 per patient in 2002, and decreased to €1530 in 2011 (table 3, upper part). The major indirect cost component is permanent work disability. When using the FCA, the share of permanent work disability was €1680 in 2002, decreasing to €1550 in 2011; when using the HCA, costs decreased from €8902 to €8229. In summary, total indirect cost decreased by €310 (FCA) and €855 (HCA).

Accordingly, the overall total annual costs increased by approximately €2981 with the FCA, or €2437 with the HCA, for patients at working age with RA. Retired patients had an increase in annual costs of approximately €2121.

By analysing a subsample of patients with disease duration 2–10 years, we reduced the variability of proportions of patients with early or very long-standing disease between the years (see online supplement S3). For the group aged 18–64 years, total costs calculated with the HCA did not show a systematic increase or decrease over the past decade, whereas for retired patients, total costs increased by €753.

Cost development by functional capacity

Since we had seen an overall shift towards better functional capacity, we investigated if costs changed within strata of functional capacity. For patients at working age (figure 2), the direct costs increased in patients with poor function (HAQ $>$ 2–3) from €9374 to €11 376, in those with moderate disability (HAQ $>$ 1–2), from €5498 to €11 109, in patients with mild disability (HAQ $>$ 0.5–1) from €3573 to €6930, and in those with good function (HAQ \leq 0.5) from €2514 to €4473. By contrast, using HCA, indirect costs were lower in 2011 than in 2002 for patients with mild disability (€5842 compared to €5393), with good function (€2217 compared to €1137), and with severe disability (€29 133 compared to €26 789), whereas, there was an increase in those with moderate disability (from €14 375 to €15 026). When applying the FCA, a stronger decline was seen in the group with severe disability (–€3932), and nearly no change in patients with good and moderate functional capacity (–€338, –€94). Regarding total costs, a considerable increase was seen in the group with moderate disability (+€6063 FCA and +€6262 HCA), while there were smaller increases in the two better groups (FCA/HCA: +€3263/+€2908 mild disability, +€1621/+€879 good function)

Table 1 Patient characteristics of cases analysed from 2002 to 2011

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
All patients										
Cases (n)	3600	3857	4020	2902	3172	3301	3108	2958	3420	3327
Male (%)	20.9	20.7	21.2	23.4	24.3	24.3	25.1	24.8	25.3	24.2
Age (mean±SD)	61.2±12.4	61.6±12.4	61.9±12.4	61.0±12.8	61.7±12.9	62.3±12.9	62.5±12.9	63.0±13.1	63.6±13.1	63.1±13.1
Disease duration (median)	8.0	8.2	8.4	8.2	8.7	9.2	9.0	9.7	10.2	10.3
DAS28-ESR (mean±SD)	3.9±1.5	3.8±1.4	3.6±1.4	3.4±1.1	3.4±1.2	3.4±1.3	3.5±1.4	3.4±1.3	3.4±1.3	3.5±1.3
Low activity, DAS28-ESR<3.2 (%)	34.6	37.6	40.4	42.7	46.5	49.1	47.3	48.4	46.5	46.3
Poor global health* (%)	24.3	24.2	24.8	21.4	21.7	20.7	21.9	21.6	21.9	19.8
Severe pain* (%)	26.3	26.5	26.6	26.0	25.4	23.2	26.6	24.9	25.0	20.4
Function (%)										
HAQ ≤0.5	13.2	13.2	13.0	12.6	12.3	13.8	13.8	13.9	15.0	17.0
HAQ >0.5–1	31.5	33.9	32.0	32.1	31.6	32.0	33.0	31.8	30.9	31.6
HAQ >1–2	39.1	38.1	39.1	39.5	40.8	39.4	36.6	36.1	37.1	35.8
HAQ >2–3	16.2	14.8	15.9	15.7	15.4	14.8	16.6	18.2	17.0	15.6
Age 18–64 years										
Cases (n)	2088	2169	2172	1585	1621	1614	1508	1368	1549	1631
Male (%)	18.6	18.3	19.0	21.1	22.0	22.8	23.1	22.1	23.0	21.8
Age (mean±SD)	53.2±9.4	53.2±9.4	53.0±9.3	52.0±9.8	51.8±9.7	51.8±9.7	52.0±9.5	51.4±9.4	51.8±9.5	52.2±9.2
Disease duration (median)	7.7	7.8	7.8	7.3	7.8	8.1	7.8	8.5	8.8	8.8
DAS28-ESR (mean±SD)	3.8±1.5	3.7±1.5	3.6±1.4	3.4±1.2	3.4±1.2	3.3±1.3	3.4±1.4	3.4±1.4	3.3±1.4	3.4±1.4
Low activity, DAS28-ESR<3.2 (%)	36.2	39.8	41.8	43.7	47.2	49.5	47.4	49.3	50.1	47.8
Poor global health* (%)	24.1	24.4	23.5	21.8	20.9	21.8	22.5	20.5	21.1	19.7
Severe pain* (%)	27.2	26.2	25.9	26.5	25.3	24.2	28.5	25.6	25.1	21.5
Function (%)										
HAQ ≤0.5	15.5	15.3	15.9	15.4	15.6	16.9	17.1	17.7	20.1	21.6
HAQ >0.5–1	33.0	34.7	33.4	34.9	33.6	33.0	35.0	35.0	31.5	32.6
HAQ >1–2	37.7	37.7	37.8	37.9	39.3	38.6	34.5	33.1	35.9	33.6
HAQ >2–3	13.8	12.3	12.9	11.9	11.4	11.6	13.4	14.2	12.5	12.2
Employed (%)	39.1	40.1	41.6	46.5	52.0	49.8	49.9	50.8	50.4	52.9
Age-adjusted and sex-adjusted population employment rate (%)	50.6	51.7	52.6	57.1	59.7	61.8	63.7	65.8	66.0	67.7
Disability pension (%)	24.5	22.1	23.5	24.2	23.3	21.5	20.2	22.2	22.1	20.6
Sick leave (%)	29.9	34.3	36.3	33.3	29.5	28.3	31.3	30.1	36.4	33.2
Duration of sick leave in days (mean±SD)	59.5±89.0	44.8±59.4	63.4±93.6	47.3±74.9	46.1±73.9	44.5±69.7	51.4±82.8	42.0±70.5	40.8±58.1	46.9±73.2
Age ≥65 years										
Cases (n)	1511	1688	1847	1316	1551	1687	1600	1590	1871	1696
Male (%)	24.1	23.8	23.9	26.1	26.7	25.7	26.9	27.2	27.2	26.5
Age (mean±SD)	72.3±5.6	72.4±5.7	72.4±5.7	71.9±5.6	72.1±5.6	72.2±5.6	72.5±5.7	72.9±5.7	73.4±5.5	73.7±5.6
Disease duration (median)	8.5	8.7	9.1	9.5	9.4	10.2	10.5	11.0	11.5	11.7
DAS28-ESR (mean±SD)	3.9±1.5	3.8±1.4	3.7±1.4	3.5±1.1	3.5±1.2	3.4±1.2	3.5±1.3	3.5±1.3	3.5±1.3	3.5±1.3
Low activity, DAS28-ESR<3.2 (%)	32.2	34.7	38.8	41.6	45.8	48.7	47.2	47.5	43.4	44.7
Poor global health* (%)	24.7	23.9	26.4	20.9	22.6	19.6	21.3	22.6	22.5	19.9
Severe pain* (%)	24.9	27.0	27.5	25.4	25.5	22.1	24.7	24.3	25.0	19.4
Function (%)										
HAQ ≤0.5	9.9	10.2	9.5	9.2	8.7	10.8	10.5	10.6	10.8	12.3
HAQ >0.5–1	29.2	32.9	30.3	28.8	29.5	30.9	31.1	29.0	30.3	30.6
HAQ >1–2	41.1	38.7	40.7	41.6	42.3	40.2	38.6	38.7	38.1	38.0
HAQ >2–3	19.7	18.2	19.5	20.3	19.4	18.0	19.7	21.6	20.8	19.1

*A score of 7–10 on a numerical rating scale from 0 to 10.

and a decrease in patients with severe disability (FCA/HCA: –€1930/–€343).

Only direct costs contribute to the cost calculation for retired patients. Most changes were induced by drug costs, correlating with the level of disability: the increase was €945 in the group with good functional capacity, €1621 in patients with mild, €2544 with moderate, and €4185 with severe functional disability (figure 3). Inpatient treatment, including hospitalisation and inpatient rehabilitation, led to a reduction in costs of €1382

between 2002 and 2011 for patients with severe disability, and €741 for patients with moderate disability. Other treatments, including physiotherapy, imaging, joint replacement surgery and physician visits, remained vastly stable in the two better groups and increased in those with moderate and severe disability (+€403, +€545). In total, the average annual costs rose by €3347 for patients with severe disability, by €2206 with moderate disability, and by €2204 with mild disability, and by €1114 for patients with good functional capacity.

Table 2 Healthcare use from 2002 to 2011

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
All patients										
Any DMARDs (%)	86.3	84.9	87.3	87.1	80.8	84.5	84.4	85.5	86.0	85.8
Synthetic DMARDs (%)	84.0	81.1	82.4	79.7	72.6	77.8	77.0	76.5	77.9	76.9
Biologics (%)	4.4	8.2	9.6	14.0	16.8	16.2	19.4	23.4	23.9	25.2
Other antirheumatic drugs (%)	86.3	87.1	85.2	96.7	96.7	95.4	96.4	95.1	91.2	84.1
Hospitalisation (%)	19.6	17.2	17.6	16.9	16.2	16.8	18.2	16.7	16.9	16.3
Duration in days (mean±SD)	20.8±17.7	21.1±15.4	20.5±20.7	18.1±22.8	15.3±15.5	16.2±14.0	16.1±15.0	14.3±8.4	14.7±9.9	13.5±8.0
Rehabilitation (%)	12.9	10.8	9.7	10.4	9.5	12.4	12.1	11.9	24.5	11.3
Duration in weeks (mean±SD*)	3.6±1.2	3.8±3.1	3.6±1.8	3.5±0.2	3.6±0.2	3.5±0.2	3.5±0.2	3.5±1.8	3.8±2.5	3.3±1.7
Physiotherapy (%)	51.2	49.5	48.4	45.9	45.9	30.6	22.0	33.4	42.6	46.2
Joint replacement surgery (%)	2.3	2.2	2.1	3.5	3.5	2.5	1.9	3.5	3.2	3.5
Imaging (%)	85.1	82.7	82.5	83.0	69.9	75.8	67.3	71.3	72.4	72.5
Age 18–64 years										
Any DMARDs (%)	89.0	86.3	88.5	88.3	81.8	85.7	84.3	87.3	88.0	86.9
Synthetic DMARDs (%)	86.5	81.7	82.7	78.6	71.6	77.4	75.5	77.5	78.8	76.6
Biologics (%)	5.6	10.0	11.8	18.1	21.3	20.9	24.2	29.4	31.6	31.2
Other antirheumatic drugs (%)	85.4	85.1	83.0	95.8	95.8	93.8	95.2	93.1	88.9	79.7
Hospitalisation (%)	21.6	18.4	19.4	17.0	16.1	16.1	18.7	18.0	17.0	16.9
Duration in days (mean±SD)	18.9±15.0	19.2±13.6	19.4±21.1	15.5±13.2	14.4±11.2	16.2±17.0	16.4±18.2	12.9±7.7	14.1±9.1	13.7±9.2
<i>Mean duration of hospitalisation in days in the general population aged 45–64 years</i>	<i>9.2</i>	<i>8.8</i>	<i>8.6</i>	<i>8.6</i>	<i>8.5</i>	<i>8.3</i>	<i>8.1</i>	<i>8.0</i>	<i>7.9</i>	<i>7.7</i>
Rehabilitation (%)	14.4	11.1	10.7	11.4	10.0	12.6	12.3	11.7	23.5	12.3
Duration in weeks (mean±SD*)	3.5±1.1	4.1±4.0	3.7±2.0	3.5±0.2	3.6±0.2	3.5±0.2	3.5±0.2	3.7±1.8	3.8±2.3	3.4±1.6
Physiotherapy (%)	51.2	50.1	48.2	42.0	41.9	31.5	22.5	32.0	44.2	46.2
Joint replacement surgery (%)	2.2	1.9	1.8	2.5	2.8	1.9	0.9	1.9	2.0	2.2
Imaging (%)	84.5	83.5	83.2	85.0	69.1	75.0	65.5	69.7	72.4	72.8
Age ≥65 years										
Any DMARDs (%)	82.5	83.1	85.9	85.7	79.6	83.3	84.6	83.8	84.3	84.8
Synthetic DMARDs (%)	80.6	80.3	82.1	81.1	73.7	78.2	78.5	75.7	77.2	77.1
Biologics (%)	2.8	6.0	7.0	9.0	11.7	11.7	14.7	18.0	17.5	19.2
Other antirheumatic drugs (%)	87.5	89.6	87.9	97.4	97.4	96.9	97.4	96.8	93.2	88.5
Hospitalisation (%)	16.8	15.5	15.4	16.7	16.3	17.6	17.6	15.4	16.8	15.7
duration in days (mean±SD)	24.6±21.9	24.1±17.6	22.1±20.2	21.9±31.3	16.3±19.3	16.1±9.9	15.8±9.9	15.9±8.9	15.2±10.6	13.2±6.2
<i>Mean duration of hospitalisation in days in the general population aged ≥65 years</i>	<i>11.4</i>	<i>10.8</i>	<i>10.4</i>	<i>10.3</i>	<i>10.0</i>	<i>9.9</i>	<i>9.6</i>	<i>9.4</i>	<i>9.2</i>	<i>9.0</i>
Rehabilitation (%)	10.6	10.3	8.4	9.3	8.8	12.2	11.8	12.1	25.4	10.1
Duration in weeks (mean±SD*)	3.7±1.4	3.3±0.9	3.4±1.3	3.5±0.2	3.6±0.2	3.6±0.3	3.5±0.2	3.3±1.8	3.8±2.8	3.2±1.9
Physiotherapy (%)	49.0	48.9	46.6	50.7	50.3	29.7	21.5	34.8	41.3	46.3
Joint replacement surgery (%)	2.4	2.6	2.5	4.4	4.2	2.9	2.9	4.9	4.2	4.7
Imaging (%)	85.9	81.8	81.8	80.8	70.7	76.5	68.9	72.7	72.4	72.2

*The duration of inpatient rehabilitation was not collected from 2005–2008; this duration was imputed by the mean duration from 2000 to 2004, stratified for function (FFbH). Consequently, we observed low SDs.

DMARD, disease modifying antirheumatic drugs.

Italic font indicates data that are not from our data source but from other sources for comparison.

DISCUSSION

There was a continuous increase in the average annual costs for patients with RA treated by German rheumatologists between 2002 and 2011, driven by the growing use of biologic agents. However, the increase was partly offset by decreasing costs for inpatient treatment, sick leave and work disability. Improvements in the employment situation seen in our data were similar to the population trend.

Our study has included direct and indirect costs only, not considering intangible costs related to quality of life. Constant improvements in physical function, pain, disease activity or global health over time suggest that a full economic evaluation including quality-adjusted life-year (QALY) considerations could further explore the trade-off between rising costs and improvements in quality of life, though these intangible costs are already partly reflected by savings in indirect cost domains.²⁴

When taking disability into account, the doubled direct costs in patients with moderate or mild disability were not fully reflected in the total cost due to a shift in the patient case mix over time. For instance, in 2011, 22% of the patients were in a good functional status, the group with the lowest costs, compared to 15% in 2002.

The figures in our study correspond well with data from other Western European countries and Northern America: in a systematic review of 26 studies published up to 2007, Franke *et al*⁴ found a mean of €4170 annual healthcare costs for RA (IQR: 2756–4561). This is in line with our data for the first years of observation, while for the later years not covered by the review, we found higher direct costs.

The direct costs strongly depend on the prizes for drugs. In Norway, average annual drug costs in RA patients were €2249

Table 3 Average direct and indirect annual costs (in €), age 18–64 years, and average direct annual costs (in €), age ≥65 years; calculated with current prices

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Age 18–64 years										
Cases (n)	2088	2169	2172	1585	1621	1614	1508	1368	1549	1631
Drugs	2522	3576	3631	4018	4368	4572	4890	5971	6142	6089
Biologic DMARDs	1491	2578	2662	3217	3524	3560	3938	4890	5013	5089
Synthetic DMARDs	661	626	584	431	483	619	598	656	710	608
Other antirheumatic drugs	369	371	386	371	362	393	354	425	420	392
Hospitalisation	1429	1293	1487	1070	984	1142	1411	1145	1230	1237
Rehabilitation	330	299	261	223	178	157	195	186	196	223
Other treatment costs	633	594	598	642	671	601	505	473	624	657
Physician visits	330	314	323	330	336	341	351	221	349	351
Joint replacement surgery	168	149	141	197	227	160	73	161	171	189
Physiotherapy	86	84	86	64	60	50	33	44	55	61
Imaging	48	47	48	50	48	49	48	47	49	55
Total direct costs	4914	5762	5978	5953	6201	6471	7001	7775	8191	8206
Sick leave	1707	1499	2301	1423	1249	1149	1529	1195	1252	1525
Friction cost approach										
Permanent work disability	1680	1311	1449	1455	1383	1421	1416	1562	1569	1552
Total indirect costs	3388	2810	3750	2878	2632	2570	2946	2757	2821	3077
Total costs	8302	8572	9728	8831	8833	9041	9947	10 532	11 012	11 283
Human capital approach										
Permanent work disability	8902	8017	8712	8551	8013	8064	7902	8566	8459	8229
Total indirect costs	10 609	9515	11 013	9974	9262	9213	9432	9761	9711	9754
Total costs	15 523	15 277	16 991	15 927	15 463	15 684	16 433	17 536	17 902	17 960
Age ≥65 years										
Cases (n)	1511	1688	1847	1316	1551	1687	1600	1590	1871	1696
Drugs	1765	2500	2548	2412	2687	2975	3349	3904	3767	4047
Biologic DMARDs	767	1517	1584	1648	1902	2066	2403	2947	2737	3032
Synthetic DMARDs	601	572	538	380	412	532	575	532	590	583
Other antirheumatic drugs	397	411	426	384	374	376	371	425	440	432
Hospitalisation	1447	1392	1353	1439	1115	1238	1281	1201	1304	1126
Rehabilitation	251	230	185	153	148	151	144	153	168	143
Other treatment costs	637	626	638	842	827	699	687	861	840	904
Physician visits	323	307	322	353	361	362	367	349	376	378
Joint replacement surgery	188	198	193	352	337	241	243	419	361	417
Physiotherapy	79	75	76	84	76	43	30	45	52	61
Imaging	48	46	47	53	53	53	47	48	50	48
Total (direct) costs	4100	4748	4724	4846	4777	5063	5462	6120	6079	6221

DMARD, disease modifying antirheumatic drugs.

in a register with 16% prescription of biologic DMARDs, based upon prizes from 2010.⁶ In 2007, when we also had 16% biologics, our average annual drug costs were €3756.

Boonen and Severens²⁶ reported that for paid productivity loss the weighted mean sick leave costs were €2770 per patient, and productivity costs were €8452 using the HCA, and €1441 using the FCA. Our costs are lower for sick leave (€1707 in 2002 and €1525 in 2011) and comparable for permanent work disability. In a Swedish study,²⁷ for inpatients aged 19–64 years, costs associated with sick leave and disability pension attributable to RA were €9000 in 2007, which closely corresponds to our indirect costs in 2007 of €9213 with the HCA.

The study has strengths and limitations: A strength is that we were able to observe changes for cost components in large patient samples gathered within the same study and in the same rheumatological units over 10 years. Clinical, patient-derived as well as resource-utilisation data were available. A limitation is that we probably underestimated 12-months-related components due to memory bias but, more importantly,

overestimated drug costs: We had to use the published price list not accounting for discount contracts between health insurances and pharmaceutical companies, as each insurance fund has separate, confidential contracts. Individual discount rates can be up to 30%. Compared to German rheumatology in general, we overestimated the cost for biologic agents, since 50% of our units were hospitals which had higher prescriptions of biologics in our data (29% compared to 16% in practices in 2011), whereas 81% of German rheumatologists work in private practices.²⁸ According to a population survey, 64% of RA patients in Germany were in rheumatological care in 2008.²⁹ Since biologic agents are prescribed nearly exclusively by rheumatologists, when generalising to all RA patients, the costs for biologic agents per patient, therefore, have to be reduced by about one-third.

In summary, our data show that despite considerably increased drug costs, the overall costs of RA in patients treated by German rheumatologists did not change substantially. This might have been even more pronounced if we had been able to

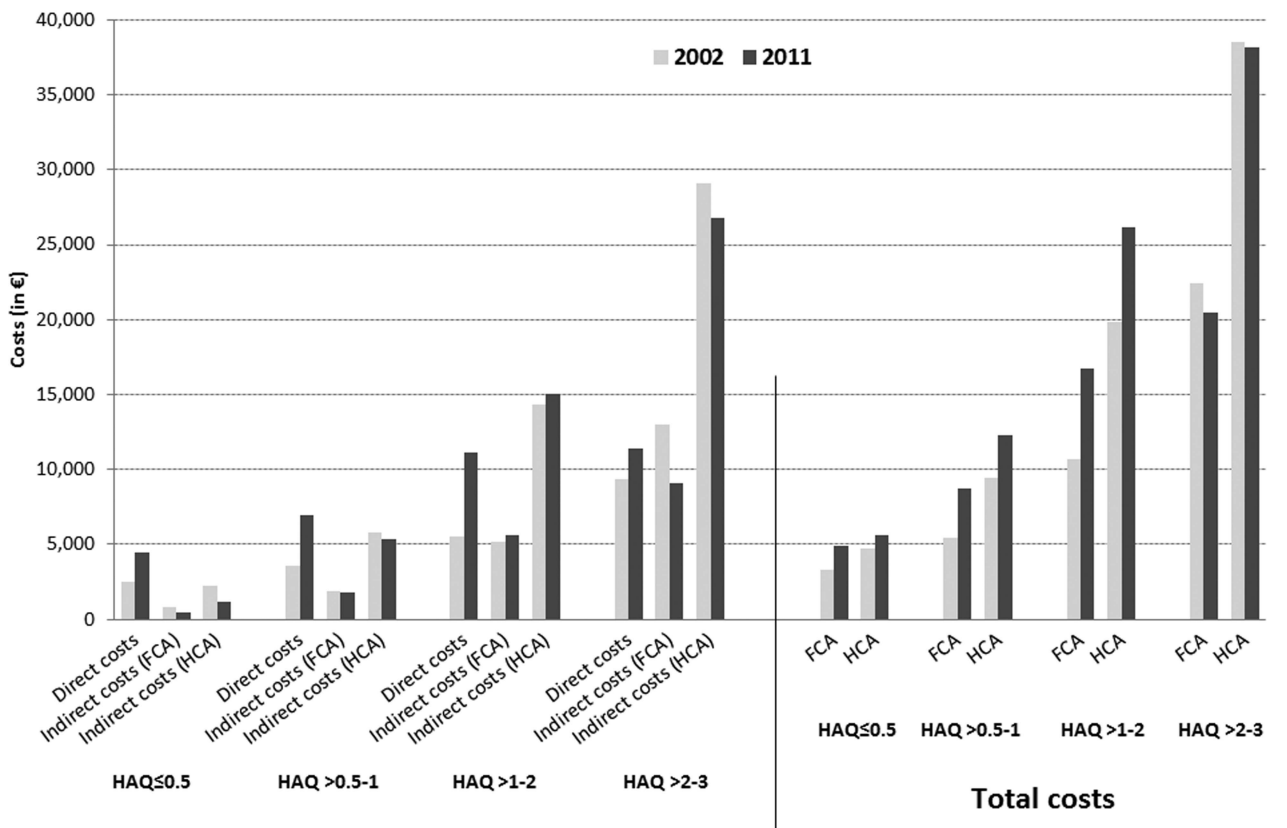


Figure 2 Comparison of the average annual costs in 2002 and 2011 for patients aged 18–64 years by functional capacity; calculated with current prices. HCA, human capital approach; FCA, friction cost approach.

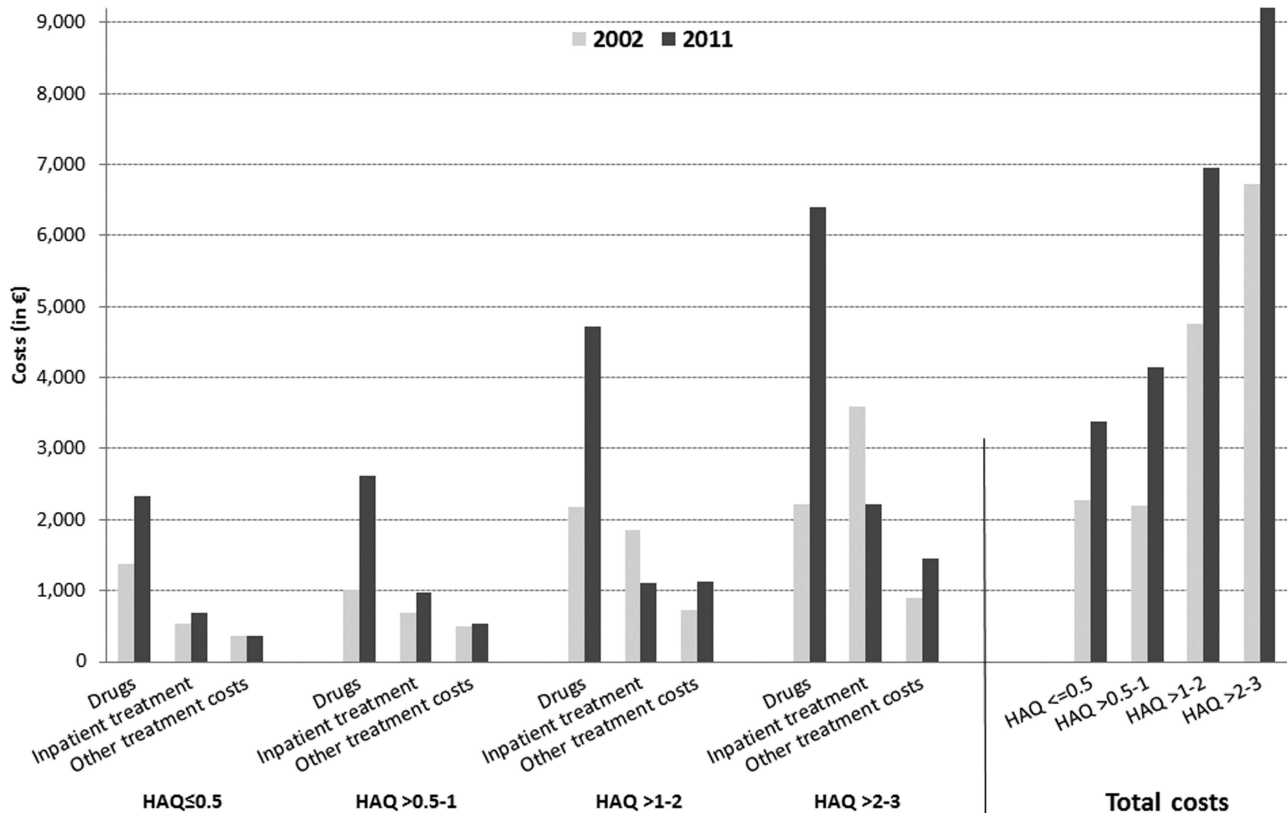


Figure 3 Comparison of the average annual direct costs in 2002 and 2011 of patients aged ≥ 65 years by functional capacity; calculated with current prices (other treatment costs include physician visits, joint replacement surgery, physiotherapy, and imaging).

subtract price discounts. The data also show that the rise in drug costs driven by biologic agents has been at a plateau since 2009. This is supported by preliminary analyses of our database for 2012, which reveal prescription rates of biologic agents at the same level as 2011 (data not shown). Given the trend to earlier treatment initiation, improved treatment strategies with conventional DMARDs, including triple therapy,³⁰ and overall better outcomes,¹⁰ we do not expect further large cost increases for the treatment of RA in Germany in the next few years.

Acknowledgements The authors acknowledge the invaluable contributions and the enthusiasm of all participating consultant rheumatologists who contributed data of their patients with inflammatory rheumatic diseases to the National Database since 1993. In particular, the authors would like to acknowledge the significant contributions of R Alten (Berlin), M Aringer (Dresden), M Backhaus (Berlin), H Burkhardt (Frankfurt/Main), R de la Camp (Erlangen), T Eidner (Jena), K Fischer (Greifswald), K Karberg (Berlin), A Krause (Berlin), W Ochs (Bayreuth), HH Peter (Freiburg), J Richter (Düsseldorf), S Späthling-Mestekemper (München) and S Wassenberg (Ratingen).

Contributors Conception and design, analysis and interpretation of data: DH, TM, SB, AP, AZ. Acquisition of data: UvH, IK, GH. Drafting the article: DH, TM, AZ. Revising it critically for important intellectual content: UvH, IK, GH, SB, AP. Final approval of the version published: DH, TM, UvH, IK, GH, SB, AP, AZ.

Funding The Federal Ministry of Research and Education funded the National Database from 1999 to 2007 (grant 01GI/9944/3). Since 2007, the database has been funded through unconditional grants from the German Collaborative Arthritis Centres and a consortium of 11 pharmaceutical companies. The principal investigators and their team had full academic freedom in study design and conduct, data analysis and publication of results.

Competing interests None.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Ethics committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité University Hospital).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement The National Database of the German Collaborative Arthritis Centres is exclusively accessible by the Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Centre Berlin, Germany.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

REFERENCES

- 1 Symmons D, Turner G, Webb R, *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:793–800.
- 2 Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
- 3 Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1427–30.
- 4 Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, *et al.* Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S118–23.
- 5 Kawatkar AA, Jacobsen SJ, Levy GD, *et al.* Direct medical expenditure associated with rheumatoid arthritis in a nationally representative sample from the medical expenditure panel survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1649–56.
- 6 Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, *et al.* Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1618–27.
- 7 Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, *et al.* Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1175–83.
- 8 Modena V, Bianchi G, Roccatello D. Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid arthritis in clinical practice: An achievable target? *Autoimmun Rev* 2013;12:835–8.
- 9 Fautrel B, Verstappen SM, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:607–24.
- 10 Ziegler S, Huscher D, Karberg K, *et al.* 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;69:1803–8.
- 11 Hagel S, Petersson IF, Bremander A, *et al.* Trends in the first decade of 21st century healthcare utilisation in a rheumatoid arthritis cohort compared with the general population. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1212–16.
- 12 Ter Wee MM, Lems WF, Usan H, *et al.* The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2012;71:161–71.
- 13 Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, *et al.* Systematic literature review on economic implications and pharmaco-economic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S72–84.
- 14 Jacobs P, Bissonnette R, Guenther LC. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases—focusing on work productivity and disability. *J Rheumatol Suppl* 2011;88:55–61.
- 15 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- 16 Lautenschlaeger J, Mau W, Kohlmann T, *et al.* [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire] *German. Z Rheumatol* 1997;56:144–55.
- 17 Lauer-Taxe. <http://www.lauer-taxe-online.de/> Published Online First: May 2011.
- 18 Statistik der Deutschen Rentenversicherung 1995–2009. Statistik-CD. Deutsche Rentenversicherung Bund, ed. (accessed Mar 2011).
- 19 Kostennachweis der Krankenhäuser. http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13572&p_sprache=d Published Online First: February 2011.
- 20 Grunddaten der Krankenhäuser. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser2120611097004,property=file.pdf> Published Online First: March 2011.
- 21 Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, *et al.* German recommendations on health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. *Value Health* 2008;11:539–44.
- 22 Statistisches Jahrbuch 2011. *Für die Bundesrepublik Deutschland*. Federal Statistical Office: Wiesbaden, 2012.
- 23 Zhang W, Anis AH. The economic burden of rheumatoid arthritis: beyond health care costs. *Clin Rheumatol* 2011;30(Suppl 1):S25–32.
- 24 Zhang W, Chiu JA, Bansack N, *et al.* An update on the measurement of productivity losses due to rheumatoid diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:585–97.
- 25 Noll S, Heckmann M, Rebien M. Erscheinungsformen und Ausmaß ungedeckter Arbeitskräftenachfrage in der Verlaufsperspektive. Nürnberg: IAB, 2009. Report No.: 07/2009.
- 26 Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30(Suppl 1):S3–8.
- 27 Neovius M, Simard JF, Askling J. How large are the productivity losses in contemporary patients with RA, and how soon in relation to diagnosis do they develop? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1010–15.
- 28 Kopetsch T. Altersstruktur- und Arztlentwicklung in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung der Rheumatologen. http://www.rheumaakademie.de/fileadmin/media/Kongress/BDRh/2013/Kopetsch_Thomas_Aktueller_Stand_der_rheumatologischen_Versorgung.pdf Published Online First: April 2013.
- 29 Westhoff G, Schneider M, Raspe H, *et al.* Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population—results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:650–7.
- 30 Sokka T, Haugeberg G, Asikainen J, *et al.* Similar clinical outcomes in rheumatoid arthritis with more versus less expensive treatment strategies. Observational data from two rheumatology clinics. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:409–14.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Albrecht K, **Huscher D**, Richter J, Backhaus M, Bischoff S, Kotter I, Thiele K, Zink A. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med* 2014;1(1):e000059.

Avouac J, **Huscher D**, Furst DE, Opitz CF, Distler O, Allanore Y. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):191-197.

Hoff, P., Belavy, D. L., **Huscher, D.**, Lang, A., Hahne, M., Kuhlmeier, A. K., Maschmeyer, P., Armbrecht, G., Fitzner, R., Perschel, F. H., Gaber, T., Burmester, G. R., Straub, R. H., Felsenberg, D., and Buttgereit, F. Effects of 60-day bed rest with and without exercise on cellular and humoral immunological parameters. *Cell Mol Immunol*. Epub ahead of print 10 Nov 2014. DOI: 10.1038/cmi.2014.106.

Huscher, D., Mittendorf, T., von, Hinuber U., Kotter, I., Hoese, G., Pfafflin, A., Bischoff, S., and Zink, A. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. Epub ahead of print 9 Jan 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204311.

Jordan, S., Distler, J. H., Maurer, B., **Huscher, D.**, van Laar, J. M., Allanore, Y., and Distler, O. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. Epub ahead of print 17 Jan 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.

Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, **Huscher D**, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoepfer MM. Response to letters regarding article, "Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;130(12):e110-e112.

Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, **Huscher D**, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoepfer MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129(1):57-65.

Saketkoo LA, Mittoo S, **Huscher D**, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, Flaherty KR, Frankel S, Oddis CV, Denton CP, Fischer A, Kowal-Bielecka OM, LeSage D, Merkel PA, Phillips K, Pittrow D, Swigris J, Antoniou K, Baughman RP, Castellino FV, Christmann RB, Christopher-

Stine L, Collard HR, Cottin V, Danoff S, Highland KB, Hummers L, Shah AA, Kim DS, Lynch DA, Miller FW, Proudman SM, Richeldi L, Ryu JH, Sandorfi N, Sarver C, Wells AU, Strand V, Matteson EL, Brown KK, Seibold JR. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax* 2014;69(5):428-436.

Spies CM, Wiebe E, Tu J, Li A, Gaber T, **Huscher D**, Seibel MJ, Zhou H, Buttgerit F. Acute murine antigen-induced arthritis is not affected by disruption of osteoblastic glucocorticoid signalling. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:31.

Spies, C. M., Hoff, P., Mazuch, J., Gaber, T., Maier, B., Strehl, C., Hahne, M., Jakstadt, M., **Huscher, D.**, Burmester, G., Detert, J., Kramer, A., and Buttgerit, F. Circadian rhythms of cellular immunity in rheumatoid arthritis: a hypothesis generating study. *Clin Exp Rheumatol*. Epub ahead of print 22 Dec 2014. DOI: 8235 [pii].

Adler S, Korner M, Forger F, **Huscher D**, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histological, serological and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjogren's syndrome: A pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(11): 1862-1868.

Gromnica-Ihle E, **Huscher D**. Geschlechtsspezifische Aspekte bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *XX* 2013; 2(2): 103-107.

Hoepfer MM, **Huscher D**, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohe C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 871-880.

Hoff P, Rakow A, Gaber T, Hahne M, Senturk U, Strehl C, Fangradt M, Schmidt-Bleek K, **Huscher D**, Winkler T, Matziolis D, Matziolis G, Badakhshi H, Burmester GR, Duda GN, Perka C, Buttgerit F. Preoperative irradiation for the prevention of heterotopic ossification induces local inflammation in humans. *Bone* 2013; 55(1): 93-101.

Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, Richter J, Zink A. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2): 256-262.

Kaemmerer H, Gorenflo M, Hoepfer M, **Huscher D**, Ewert P, Pittrow D. [Pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease: current issues and health care situation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(23): 1247-1252.

Rose T, Grutzkau A, Hirseland H, **Huscher D**, Dahnrich C, Dzionek A, Ozimkowski T, Schlumberger W, Enghard P, Radbruch A, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R. IFN α and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1639-1645.

Stangel M, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, **Huscher D**, Kirch W, Pittrow D, Reiser M, Gold R. Treatment of Neurological Autoimmune Diseases with Immunoglobulins: First Insights from the Prospective SIGNS Registry. *J Clin Immunol* 2013; 33(Suppl 1): S67-S71.

Thiele K, **Huscher D**, Bischoff S, Spathling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, Kohlmann T, Zink A. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7): 1194-1199.

Borte M, Baumann U, Pittrow D, Hensel M, Fasshauer M, **Huscher D**, Reiser M, Stangel M, Gold R, Kirch W. [Immunoglobulins in PID, SID and neurological autoimmune disease.]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(13):675-80.

Naumann L, Hermann KG, **Huscher D**, Lenz K, Burmester GR, Backhaus M, Buttgerit F. Quantification of periarticular demineralization and synovialitis of the hand in rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int.* 2012 Nov;23(11):2671-9.

Sporbeck B, Mathiske-Schmidt K, Jahr S, **Huscher D**, Becker M, Riemekasten G, Taufmann I, Burmester GR, Pogel S, Reissbauer A. Effect of biofeedback and deep oscillation on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: results of a controlled prospective randomized clinical trial. *Rheumatol Int* 2012; 32:1469-73.

Denton CP, Avouac J, Behrens F, Furst DE, Foeldvari I, Humbert M, **Huscher D**, Kowal-Bielecka O, Matucci-Cerinic M, Nash P, Opitz CF, Pittrow D, Rubin LJ, Seibold JR, Distler O. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: why disease-specific composite endpoints are needed. *Arthritis Res Ther* 2011;13:114.

Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, **Huscher D**, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S53-S59.

Distler JH, Strapatsas T, **Huscher D**, Dees C, Akhmetshina A, Kiener HP, Tarner IH, Maurer B, Walder M, Michel B, Gay S, Smolen JS, Muller-Ladner U, Schett G, Distler O. Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1197-1202.

Engler JB, Undeutsch R, Kloke L, Rosenberger S, Backhaus M, Schneider U, Egerer K, Dragun D, Hofmann J, **Huscher D**, Burmester GR, Humrich JY, Enghard P, Riemekasten G. Unmasking of autoreactive CD4 T cells by depletion of CD25 regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2176-2183.

Henneicke H, Herrmann M, Kalak R, Brennan-Speranza TC, Heinevetter U, Bertollo N, Day RE, **Huscher D**, Buttgerit F, Dunstan C R, Seibel MJ, Zhou H. Corticosterone selectively targets endo-cortical surfaces by an osteoblast-dependent mechanism. *Bone* 2011;49:733-742.

Huscher D, Sengler C, Thiele K, Bischoff S, Pfäfflin A, Gromnica-Ihle E. Geschlechtsspezifische Aspekte der Rheumatoiden Arthritis. [Gender-Specific Characteristics of Rheumatoid Arthritis]. *Aktuel Rheumatol* 2011;36:352-360.

Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, **Huscher D**, Behrens F, Denton CP, Foeldvari I, Humbert M, Matucci-Cerinic M, Nash P, Opitz CF, Rubin LJ, Seibold JR, Strand V, Furst DE, Distler O. Analysis of the Validation Status of Quality of Life and Functional Disability Measures in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Literature Analysis by the Expert Panel on Outcomes Measures in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis (EPOSS). *J Rheumatol* 2011;38:2419-2427.

Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, **Huscher D**, Behrens F, Denton CP, Foeldvari I, Humbert M, Matucci-Cerinic M, Nash P, Opitz CF, Rubin LJ, Seibold JR, Distler O, Furst DE. Validation of the 6 min walk test according to the OMERACT filter: a systematic literature review by the EPOSS-OMERACT group. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1360-1363.

Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, **Huscher D**, Scherer HU, Worm M, Burmester G, Riemekasten G. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(8): 1475-1478.

Huscher D, Pittrow D, Distler O, Denton CP, Foeldvari I, Humbert M, Matucci-Cerinic M, Kowal-Bielecka O, Avouac J, Behrens F, Nash P, Opitz CF, Rubin LJ, Seibold JR, Strand V, Furst DE. Interactions between rheumatologists and cardio-/pulmonologists in the assessment and use of outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(2 Suppl 58): S47-S52.

Huscher D, Saketkoo LA, Pittrow D, Khanna D. Development of Clinical Trial Assessments for the Study of Interstitial Lung Disease in Patients who have Connective Tissue Diseases-Methodological Considerations. *Curr Rheumatol Rev* 2010; 6(2): 145-150.

Kirch W, Gold R, Hensel M, Fasshauer M, Pittrow D, **Huscher D**, Reiser M, Stangel M, Baumann U, Borte M. [Assessment of immunoglobulins in a long-term non-interventional study (SIGNS Study). Rationale, design, and methods]. *Med Klin (Munich)* 2010; 105:647-51.

Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, **Huscher D**, Behrens F, Denton CP, Foeldvari I, Humbert M, Matucci-Cerinic M, Nash P, Opitz CF, Rubin LJ, Seibold JR, Strand V, Furst DE, Distler O. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS group. *J Rheumatol* 2010; 37(1): 105-115.

Zink A, **Huscher D**, Schneider M. Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit. *Z Rheumatol* 2010; 69(4): 318-326.

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): 1803-1808.

Buttgereit F, Zhou H, Kalak R, Gaber T, Spies CM, **Huscher D**, Straub RH, Modzelewski J, Dunstan CR, Seibel MJ. Transgenic disruption of glucocorticoid signaling in mature osteoblasts and osteocytes attenuates K/BxN mouse serum-induced arthritis in vivo. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7): 1998-2007.

Gromnica-Ihle E, **Huscher D**, Ziegler S, Sengler C. Besonderheiten entzündlich-rheumatischer Erkrankungen im höheren Lebensalter. *Akt Rheumatol* 2009; 34(5): 274-280.

Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, **Huscher D**, Komorowski L, Meyer W, Janssen A, Backhaus M, Becker M, Kill A, Egerer K, Burmester GR, Hiepe F, Schlumberger W, Riemekasten G. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1): R22.

Hanke K, Dahnrich C, Bruckner CS, **Huscher D**, Becker M, Jansen A, Meyer W, Egerer K, Hiepe F, Burmester GR, Schlumberger W, Riemekasten G. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1): R28.

Huscher D, Sengler C, Ziegler S, Gromnica-Ihle E. Die Rheumatoide Arthritis im Alter. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(36): 1766-1770.

Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1119-1124.

Khanna D, Distler O, Avouac J, Behrens F, Clements PJ, Denton C, Foeldvari I, Giannini E, **Huscher D**, Kowal-Bielecka O, Lovell D, Matucci-Cerinic M, Mayes M, Merkel PA, Nash P, Opitz CF, Pittrow D, Rubin L, Seibold JR, Steen V, Strand CV, Tugwell PS, Varga J, Zink A, Furst DE. Measures of response in clinical trials of systemic sclerosis: the combined response index for systemic sclerosis (CRISS) and Outcome Measures in Pulmonary Arterial Hypertension related to Systemic Sclerosis (EPOSS). *J Rheumatol* 2009; 36(10): 2356-2361.

Naumann L, **Huscher D**, Detert J, Spengler M, Burmester GR, Buttgerit F. Anti-tumour necrosis factor {alpha} therapy in patients with rheumatoid arthritis results in a significant and long-lasting decrease of concomitant glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1934-1936.

Pittrow D, Ghofrani HA, Opitz CF, **Huscher D**, Hoepfer MM. Internationales, prospektives Register zur Erfassung der Initial- und Dauertherapie von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (CompERA-XL). *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(Suppl 5): S173-S175.

Richter JG, Gossen P, Germing U, Blum S, Hildebrandt B, Braunstein S, **Huscher D**, Schneider M. Die Rationale für Knochenmarkuntersuchungen bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(21-22): 690-699.

Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, Witt C, Meisel C, Hanitsch LG, Becker MO, **Huscher D**, Burmester GR, Riemekasten G. Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4): R111.

Distler O, Behrens F, Pittrow D, **Huscher D**, Denton CP, Foeldvari I, Humbert M, Matucci-Cerinic M, Nash P, Opitz CF, Rubin LJ, Seibold JR, Furst DE. Defining appropriate outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Arthritis Care Res* 2008; 59(6): 867-875.

Guiducci S, Distler JH, Jungel A, **Huscher D**, Huber LC, Michel BA, Gay RE, Pisetsky DS, Gay S, Matucci-Cerinic M, Distler O. The relationship between plasma microparticles and disease manifestations in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9): 2845-2853.

Kawald A, Burmester GR, **Huscher D**, Sunderkotter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008; 35(9): 1830-1837.

Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Czirjak L, Varju C, Distler O, **Huscher D**, Aringer M, Steiner G, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Stamenkovic B, Stankovic A, Kveder T. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1282-1286.

Zink A, **Huscher D**. Die Bedeutung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen aus sozialmedizinischer Sicht. *Internist Prax* 2007; 47: 319-334.

Distler O, Behrens F, **Huscher D**, Foeldvari I, Zink A, Nash P, Denton CP, Humbert M, Matucci-Cerinic M, Seibold J, Rubin L, Furst DE. Need for improved outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(12): 1455-1457.

Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider, M., Zink A for the German Collaborative Arthritis Centres. Cost-of-illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9): 1175-1183.

Huscher D, Thiele K, Weber C, Zink A. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit rheumatoider Arthritis - Ergebnisse der Kerndokumentation der Rheumazentren des Jahres 2003. In: Regitz-Zagrosek V, Fuchs J, editors. *Geschlechterforschung in der Medizin*. Frankfurt/Main: Peter Lang, 2006: 133-143.

Kary S, Worm M, Audring H, **Huscher D**, Renelt M, Sorensen H, Stander E, Maass U, Lee H, Sterry W, Burmester GR. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3): 405-407.

Spies CM, Schaumann DH, Berki T, Mayer K, Jakstadt M, **Huscher D**, Wunder C, Burmester GR, Radbruch A, Lauster R, Scheffold A, Buttgereit F. Membrane glucocorticoid receptors are down-regulated by glucocorticoids in patients with systemic lupus erythematosus and use a caveolin-1 independent expression pathway. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9): 1139-1146.

Zink A, Thiele K, **Huscher D**, Listing J, Sieper J, Krause A, Gromnica-Ihle E, von Hinueber U, Wassenberg S, Genth E, Schneider M. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33(1): 86-90.

Zink A, **Huscher D**, Schneider M. Die Kerndokumentation der Rheumazentren - Bilanz nach 12 Jahren. *Z Rheumatol* 2006; 65(2): 144-151.

Mau W, Listing J., **Huscher D.**, Zeidler H., Zink A. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol* 2005; 32(4): 721-728.

Thiele K, Buttgerit F, **Huscher D**, Zink A für die Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren. Verordnung von Glucocorticoiden bei rheumatologisch betreuten Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland. *Z Rheumatol* 2005; 64(3): 149-154.

Thiele K, Buttgerit F, **Huscher D**, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthr Care Res* 2005; 53(5): 740-747.

Zink A, **Huscher D**, Thiele K, Listing J, Schneider M, Arbeitsgemeinschaft regionaler kooperativer Rheumazentren. Evaluation der Prozess- und Outcomequalität der rheumatologischen Versorgung mit Hilfe standardisierter Patientendokumentation. *Arthritis + Rheuma* 2005; 25(1): 11-18.

Huscher D, Thiele K, Zink A für die Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren in der DGRh. Patienten mit rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung. *Arthritis + Rheuma* 2004; 6(24): 205-210.

Zink A, **Huscher D**. Longterm Studies in Rheumatoid Arthritis - The German Experience. *J Rheumatol* 2004; 31(Suppl. 69): 22-26.

Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K, Listing J, **Huscher D**, Gromnica-Ihle E et al. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the national database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Lupus* 2004; 13(7): 529-536.

Zink A, **Huscher D**, Thiele K, Listing J, Schneider M. Die Kerndokumentation der Rheumazentren. Ein Instrument der evaluativen Versorgungsforschung. *Bundesgesundhbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2004; 47(6): 526-532.

Zink A, **Huscher D**, Listing J. Die Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren als Instrument der klinischen Epidemiologie und der Qualitätssicherung der rheumatologischen Versorgung. *ZaeFQ* 2003; 97(6): 399-405.

Zink A, **Huscher D**, Westhoff G. Versorgungsforschung im Kompetenznetz Rheuma - Was leistet sie für die Verbesserung der Versorgung? *Z Rheumatol* 2002; 61(1): 3-12.

Zink A, **Huscher D**, Westhoff G. Epidemiologie und Versorgung der rheumatoiden Arthritis. *Arthritis + Rheuma* 2002; 22(2): 62-68.

Sedlmaier B, Jivanjee A, Gutzler R, **Huscher D**, Jovanovic S. Ventilation time of the middle ear in otitis media with effusion (OME) after CO₂ laser myringotomy. *Laryngoscope* 2002 Apr; 112(4): 661-668.

Sedlmaier B, Jivanjee A, Gutzler R, **Huscher D**, Jovanovic S. Dauer der Paukenbelüftung nach Lasermiringotomie mit dem CO₂-Laserotoskop Otoscan[®]. HNO 2001; 49(6): 447-453.

Junghans T, Böhm B, Boueke Th, **Huscher D**. Intravenous volume substitution decreases the negative hemodynamic effects of pneumoperitoneum. MIC 2000; 9(3): 127-130.

Danksagung

Ich danke meinen Eltern, die mir die Voraussetzungen für meine heutige Arbeit in der medizinischen Forschung ermöglicht haben.

Vielen Dank an meine Betreuerin Frau Prof. Angela Zink für Ihren fachlichen Rat, die inhaltliche Auseinandersetzung mit den Fragestellungen und die ausführliche Diskussion der Forschungsthemen.

Ich danke meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen der Kerndokumentation, Dr. Katinka Albrecht, Sascha Bischoff, Gregor Förster, Andrea Pfäfflin, Dr. Claudia Sengler und Katja Thiele für ihren Einsatz, die gewissenhafte Arbeit bei der alljährlichen Datenaufbereitung und die seit vielen Jahren ausgezeichnete Zusammenarbeit und tatkräftige Unterstützung.

Ich bedanke mich für den wertvollen Beitrag und Enthusiasmus aller seit 1993 an der Kerndokumentation beteiligten Rheumatologen, die unermüdlich die Daten ihrer Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dokumentiert und diese Forschungsarbeiten ermöglicht haben.

Herzlichen Dank an Sabine Achtelstetter und Frau Dr. Sabine Damm, die mich in meiner Arbeit immer wieder ermutigt und bestärkt haben.