



# RHEUMA NACH- GEFRAGT



## STUDIEN UND *REAL-WORLD* – DAS BESTE AUS ZWEI WELTEN

### RHEUMA NACHGEFRAGT – DER PODCAST AUS DER PRAXIS FÜR DIE PRAXIS

VNR: 2760909014801370016 | Gültigkeit: 27.10.2025 – 27.10.2026

## ZUSAMMENFASSUNG

Diese CME-Fortbildung bietet auf der Basis eines Expertengesprächs zwischen den Rheumatologinnen und Rheumatologen PD Dr. Rebecca Hasseli-Fräbel, Prof. Anja Strangfeld und Prof. Gerd-Rüdiger Burmester Einblicke in den Stellenwert von *Real-World*-Daten

(RWD) und randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für die rheumatologische Versorgung der rheumatoiden Arthritis (RA) und liefert praxisnahe Informationen und Tipps für den rheumatologischen Versorgungsalltag von RA-Patientinnen und -Patienten.

## DIE EXPERTINNEN UND EXPERTEN



**Priv. Doz. Dr. med.  
Rebecca Hasseli-Fräbel**  
Sektion Rheumatologie und  
Klinische Immunologie,  
UKM, Münster



**Prof. Dr. med.  
Anja Strangfeld**  
Leitung Programmbereich Epidemiologie  
und Versorgungsforschung und  
Gruppenleitung Pharmakoepidemiologie,  
DRFZ, Berlin  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt  
Rheumatologie und Klinische Immuno-  
logie, Charité Universitätsmedizin Berlin



**Prof. Dr. med.  
Gerd-Rüdiger Burmester**  
Seniorprofessor und  
ehemaliger Direktor der  
Medizinischen Klinik,  
Schwerpunkt Rheuma-  
tologie und Klinische  
Immunologie, Campus  
Charité Mitte, Berlin

## LERNZIELE

Nach erfolgreichem Abschluss dieser Fortbildung, wissen Sie ...

- ✓ was die essenziellen Unterschiede und Vorzüge verschiedener Datenerhebungs-Formen für das RA-Management sind
- ✓ wo die Stärken von heterogenen Patientenpopulationen in Registern liegen
- ✓ welche Vorteile nichtinterventionelle Studien (NIS) gegenüber Register-Auswertungen bieten
- ✓ welche Erkenntnisse zu bDMARDs<sup>a</sup> in Bezug auf Schwangerschaft und Fruchtbarkeit im Kontext der RA dank RWD gewonnen werden konnten
- ✓ wie sich die Medikamentensicherheit der RA-Therapien bis heute auf Basis von RWD entwickelt hat
- ✓ welche Bedeutung internationale Register-Auswertungen haben
- ✓ woher in Deutschland u. a. die Registerdaten für die Rheumatologie stammen

## INHALTE IM ÜBERBLICK

### 1 Die Rolle von RCT und RWD in der Versorgung der RA

- 1.1 Der Stellenwert der RCT und RWD und die Chancen von RWD für die Klinik
- 1.2 Herausforderungen von RWD

### 2 Datenquellen und Studienarten für RWD

- 2.1 Nichtinterventionelle Studien (NIS)
- 2.2 Die Rolle von Apps & digitalen Anwendungen in deutschen Registern
- 2.3 Der Umgang mit fehlenden Daten bei RWD

### 3 Der Einfluss von *Real-World-Evidenz* (RWE) auf den Behandlungsalltag der RA

- 3.1 RWD-Erkenntnisse zur Sicherheit von TNF<sup>b</sup>- $\alpha$ -Inhibitoren
- 3.2 RWD-Erkenntnisse zur RA-Versorgung
- 3.3 RWD-Erkenntnisse zu Komorbiditäten der RA

### 4 Der Stellenwert von deutschen vs. internationalen Registern

- 4.1 Rationale für Deutsche Registererhebungen
- 4.2 Gemeinsame Auswertungen mit internationalen Registern – gepoolte Analysen

### 5 Herkunft der Daten für die rheumatologischen Register in Deutschland

### 6 Literatur

### Lernkontrollfragen

<sup>a</sup> bDMARDs: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika. <sup>b</sup> TNF: Tumornekrosefaktor.

# 1 DIE ROLLE VON RCT UND RWD IN DER VERSORGUNG DER RA

Als *Real-World-Daten* (RWD) werden Daten bezeichnet, die über den Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten und/oder die Gesundheitsversorgung routinemäßig im klinischen Praxisalltag erhoben werden. *Real-World-Evidenz* (RWE) ist die klinische Evidenz in Bezug auf die Verwendung und den potenziellen Nutzen oder die Risiken eines medizinischen Produkts, die aus der Analyse von RWD abgeleitet wird.

## Definition der European Medicines Agency (EMA):

„Real-world evidence is the information derived from analysis of real-world data (RWD) about a medicinal product's use and potential benefits or risks.“

RWE kann Informationen zu verschiedenen Bereichen liefern, z. B. zur Krankheitsgeschichte und zum Krankheitsverlauf, zu den Vergleichsgruppen, zur Ergebnissforschung und zur Validierung des Sicherheitsprofils.<sup>1</sup> Auch in der Rheumatologie und in der Versorgung der RA nehmen RWD einen hohen Stellenwert ein.



„Wir brauchen Daten über Patientinnen und Patienten, die unserem Praxisklientel entsprechen als wertvolle Ergänzung zu dem, was wir in klinischen Studien sehen.“<sup>2</sup> Prof. Burmester

„Randomisierte kontrollierte Studien sind der Goldstandard, ohne die es natürlich überhaupt nicht ginge.“<sup>1-3</sup> Prof. Burmester

Mit RCT können wir randomisieren und kontrollieren: Es gibt in der Regel zwei homogene Patientenpopulationen, die hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen verglichen werden können. Dabei können auch Placebo-Gruppen definiert werden, die manchmal überraschende Ergebnisse zeigen, die uns in der wirklichen Welt komplett in die Irre führen könnten, was die Wirksamkeit eines Medikamentes anbetrifft.<sup>1-4</sup>

## DIE FAKTEN ZU RCT AUF EINEN BLICK:

- Goldstandard zur Evaluierung von Wirksamkeit/Sicherheit<sup>1-3</sup>
- Strikte Ein- und Ausschlusskriterien<sup>3,4</sup>
- Geringer Indikations- und Selektionsbias und statistisch belastbare Daten<sup>3,4</sup>
- Kausalzusammenhänge zu Behandlungseffekten möglich; hohe interne Validität<sup>1,3</sup>
- Oft geringer Stichprobenumfang und kurze Laufzeit<sup>1</sup>

## 1.1 DER STELLENWERT DER RCT UND RWD UND DIE CHANCEN VON RWD FÜR DIE KLINIK

RWD stellen eine gute Ergänzung zu RCT-Daten dar – und das hat methodische Hintergründe: Bei RCT wird versucht, die Einflussfaktoren möglichst gering zu halten, sodass in den verschiedenen Therapiegruppen möglichst gleiche Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die sich vor allem hinsichtlich der durchgeführten Intervention unterscheiden. Dadurch kommt es allerdings zum Ausschluss vieler Patientin-

nen und Patienten, nämlich derjenigen, die in der täglichen Praxis am häufigsten gesehen und versorgt werden:<sup>1-4</sup>

- Ältere
- Schwangere
- Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten
- Patientinnen und Patienten nach vorheriger Malignom-Anamnese
- Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Compliance

Auch zu diesen Patientengruppen benötigen Rheumatologinnen und Rheumatologen Daten – und diese Daten können über RWD-Auswertungen z. B. mit Hilfe der rheumatologischen Register wie etwa dem RABBIT-Register (**R**heumatoide **A**rthritis: **B**eobachtung der **B**iologika-**T**herapie) generiert werden.



„Wir haben im RABBIT-Register gut zeigen können, dass nur etwa **1/3 der Patientinnen und Patienten** die Einschlusskriterien der jeweiligen RCT erfüllen würden. Das heißt: Für 2/3 der Patientinnen und Patienten haben wir fast keine Daten.“ Prof. Strangfeld

### MÖGLICHKEITEN UND FAKTEN VON RWD AUF EINEN BLICK:

- Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in der klinischen Praxis<sup>1-3</sup>
- Abbildung des Versorgungsalltags<sup>1</sup>
- Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf eine breite Patientenpopulation; hohe externe Validität<sup>1,3,5</sup>
- Datenerfassung über einen langen Zeitraum<sup>1</sup>
- Große Studienpopulation<sup>1</sup>
- 70 – 80 % der Patientinnen und Patienten in RA-Beobachtungsstudien erfüllen nicht die RCT-Einschlusskriterien<sup>7</sup>
- Patientinnen und Patienten haben im Versorgungsalltag im Schnitt 1,6 mehr vorherige Therapien als in RCT<sup>8</sup>
- RWD-Patientinnen und -Patienten weisen eine geringere Krankheitsaktivität als in RCT auf<sup>8</sup>

### FAZIT:

Die Daten aus dem Praxisalltag können als wichtige Ergänzung angesehen werden – und als Goldstandard für die Sicherheit von Medikamenten bei unterschiedlichen Patientenpopulationen und über einen langen Zeitraum. Denn auch dieser Aspekt ist in RCT schwer abbildbar aufgrund der kurzen Studiendauer und der Beschränkung auf vorselektierte Patientinnen und Patienten.<sup>1-6</sup>

## 1.2 HERAUSFORDERUNGEN VON RWD



„Die Stärke, dass wir so eine inhomogene Patientenpopulation haben, ist gleichzeitig auch die Schwäche von RWD.“ Prof. Strangfeld

Bei RWD-Auswertungen gibt es viele Einflussfaktoren, für die in den Analysen adjustiert werden muss:

- Grundsätzlich besteht immer der Einfluss der Therapieentscheidung, da diese nicht wie in einem Studienprotokoll vorgegeben ist. Im Gegensatz zu klinischen Studien, bei denen wir randomisieren und genau wissen, welches Medikament in welcher Gruppe gegeben wird, wird im Praxisalltag jeden Tag überlegt, welche Therapie bei entsprechender Krankheitsaktivität gegeben werden könnte. Hier fällt je nach klinischen Charakteristika der zu

Behandelnden die Entscheidung auf die eine oder auf die andere Therapie. Dies wird als **Indikations-bias** bezeichnet. Dieser muss bei den Auswertungen berücksichtigt werden: Er betrifft v. a. neuere Therapien und meist auch schwerer betroffene Patientinnen und Patienten, von denen weniger in der Gruppe vertreten sind.

- Darüber hinaus muss auch die **gegenseitige Beeinflussung von Faktoren** berücksichtigt werden: Ein Beispiel dafür sind Glukokortikoide: Diese sind einerseits mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden, andererseits haben sie positive Effekte, indem sie die Krankheitsaktivität senken.
- Diese Einflussfaktoren müssen mit dezidiertem Statistik ausgeglichen werden.

**DIE HERAUSFORDERUNGEN VON RWD AUF EINEN BLICK<sup>9</sup>:**

- Herausfordernde Interpretation durch:
  - Störfaktoren und sich beeinflussende Faktoren
  - Therapieauswahl
  - Widerruf
  - Fehlende Daten
  - Fehlende Randomisierung

## 2 DATENQUELLEN UND STUDIENARTEN FÜR RWD

### 2.1 NICHTINTERVENTIONELLE STUDIEN (NIS)

Eine Studienart zur Erhebung von RWD sind NIS. Sie umfassen Kohorten-, Querschnitts- und Fall-Kontroll-Studien und werden entweder prospektiv, retrospektiv oder ambispektiv durchgeführt.<sup>10</sup> In Deutschland werden NIS häufig durchgeführt, da sie mit hiesigen Regularien gut vereinbar und durchführbar sind. Früher waren NIS mit einem schlechten Ruf assoziiert – heute ist das anders: NIS werden in der Regel von einem Pharma-

unternehmen gesponsert oder durchgeführt und müssen nach stringenten Regeln durchgeführt werden<sup>10-12</sup>:

- Zunächst muss die Studie an verschiedenen Stellen gemeldet werden,
- es muss eine Ethikkommission eingebunden werden,
- die europäische Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) muss beachtet werden,
- es muss einen statistischen Analyseplan geben
- und es müssen entsprechende Qualitätskontrollen stattfinden.

**NIS UND IHRE ZENTRALEN GRUNDSÄTZE UND EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK<sup>10-12</sup>:**

- Keine klinische Prüfung, jedoch „systematisches Beobachten“
- Keine Ein- und Ausschlusskriterien, Therapie gemäß der Fachinformation
- Grundsatz der Nichtintervention: Erfordernis der Nichtbeeinflussung des Behandlers hinsichtlich Indikationsstellung/Therapiewahl und Erfordernis zur Orientierung an Gebührenordnung für Ärzte
- Anzeigenpflicht: z. B. vor kassenärztlichen Bundesvereinigungen
- Anzeigenpflicht von Änderungen z. B. Ort, Zeit, Ziel oder Beobachtungsplan
- Wissenschaftliche Ausrichtung
- Verantwortung für Planung, Leitung, Auswertung, Budget etc. bei der Leitung der Medizinabteilung eines Unternehmens
- Festlegung in Prozessbeschreibungen, regelmäßige Kommunikation an alle Beteiligten
- Beratung durch unabhängige Ethikkommission im Vorfeld erforderlich
- Empfehlung eines Beobachtungsplans, eines PASS-Protokolls und von Erfassungsbögen (CRF)
- Schriftliche Patientenaufklärung und -einwilligung durch Behandler notwendig
- Transparenzverpflichtung:
  - Infos zu NIS in öffentlichem Register ab Prüfungsbeginn zugänglich
  - Ergebnisveröffentlichung spätestens 12 Monate nach Abschluss der Datenerfassung
- Archivierung der Unterlagen für 10 Jahre

Der Vorteil von NIS ist die schnelle Durchführbarkeit: Es dauert längere Zeit, bis Register nach der Zulassung eines Medikamentes gefüllt sind. Wichtig ist, dass Patientinnen und Patienten in NIS nicht aufgrund einer Honorierung in der Studie gehalten werden: Eine verpflichtende Nachbeobachtung ist nicht vorgesehen, aber eine fortlaufende Erhebung, wenn ein Patient oder eine Patientin ausgeschieden ist, wird zunehmend etabliertes Vorgehen. Auch Begleittherapien oder andere Therapien müssen aufgegriffen werden.

Krankenkassendaten: Neben NIS können RWD in Deutschland auch über Krankenkassendatenbanken abgerufen werden. Da jedoch viele verschiedene Krankenversicherungen existieren, ist die Umsetzung nicht

so einfach und meist müssen die großen Kassen angefragt werden.<sup>9</sup> Limitationen sind z. B. fehlende klinische Daten und die Schwierigkeit der Diagnosevalidierung.

Weitere Datenquellen für RWD: Darüber hinaus gibt es elektronische Gesundheitsdaten über Apps und digitale Anwendungen, Patientenbefragungen und Spontanmeldungen – hierbei werden stichprobenartige Daten generiert und die Schwierigkeit liegt in der statistischen Auswertung und deren Interpretation. Dennoch sind solche Daten wertvoll, wie die Contergan-Krise gezeigt hat: Jede Meldung von aufmerksamen Kolleginnen und Kollegen ist wichtig, sodass auch bei seltenen Beobachtungen ein möglicher Zusammenhang mit der Medikation untersucht werden kann.<sup>9,13</sup>

#### STUDIENARTEN UND DATENQUELLEN FÜR RWE AUF EINEN BLICK<sup>9,13</sup>:

- Herstellerfinanzierte nichtinterventionelle Studien (NIS)
- Klinische Register (krankheitsspezifische, therapie- und interventionsbezogene sowie epidemiologische Register)
- Krankenkassendatenbanken
- Elektronische Gesundheitsdaten
- Patientenbefragungen
- Datenquellen, z. B. klinische Daten, Patientenberichte, mobile Gesundheitsdaten (Wearables und Apps), Umweltdaten, Verschreibungsdaten, Krankenkassendaten, Daten aus Social Media, Familienanamnese

## 2.2 DIE ROLLE VON APPS & DIGITALEN ANWENDUNGEN IN DEUTSCHEN REGISTERN

Die Erfassungen für das **RABBIT-Register** erfolgen bis heute über papierbasierte Datenerhebungen, die mittels Erfassungsfirmen digitalisiert werden. Der kleinere Bruder – **RABBIT-SpA<sup>c</sup>** – sowie das **Rhekiss-Register** (Schwangerschaftsregister) sind in einer webbasierten Umgebung angesiedelt. Beim Rhekiss-Register wird seit einigen Jahren eine App eingesetzt, über die die Patientinnen ihre Fragebögen ausfüllen können. Das gelingt in der praktischen Umsetzung bisher gut und wurde vor allem deswegen entwickelt, um den Frauen gerade nach der Geburt ein vereinfachtes Ausfüllen der Fragebögen zu ermöglichen.<sup>14,15</sup>

#### SCHON GEWUSST? SO ENTSTAND DAS RABBIT-REGISTER

- **Entstehungsjahr:** 2001
- **Entstehungsanlass:** Zulassung der ersten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren in der Rheumatologie in Deutschland
- **Ziel:** Untersuchung des möglicherweise erhöhten Auftretens von Malignomen oder schwerwiegenden Infektionen
- **Gründer:** Gemeinsam initiiert von DGRh<sup>d</sup>, BDRh<sup>e</sup>, DRFZ<sup>f</sup> und 2 Firmen

Bei RABBIT-SpA wurde einige Jahre eine **App mit Erinnerungsfunktion** für die Medikamenteneinnahme eingebunden. Dies hat sich bisher als gut funktionierend

<sup>c</sup> SpA: Spondyloarthritis. <sup>d</sup> DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. <sup>e</sup> BDRh: Berufsverband Deutscher Rheumatologen. <sup>f</sup> DRFZ: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin.

erwiesen und kann die Motivation erhöhen, an die Medikamenteneinnahme zu denken. Eine Auswertung, inwieweit die App die Adhärenz erhöht, ist noch ausstehend.

Zukünftig wird es in der Rheumatologie vermehrt in Richtung **Wearables** gehen, beispielsweise um Bewegungsmuster zu erfassen. Bisher ist das im Rahmen eines Verbundprojektes nur in den Kinder-Registern inkludiert: Die Jugendlichen tragen bereits Wearables an den Gürteln, worüber ihre Bewegungsmuster erfasst werden. Aus den Daten wird ein Protokoll erstellt, anhand dessen der Arzt oder die Ärztin und der/die Jugendliche gemeinsam besprechen können, warum z. B. die Bewegung an zwei oder drei Tagen reduziert war: Gab es z. B. Schmerzen oder wurde einfach nur mehr Zeit am PC verbracht? Das ist eine tolle Möglichkeit, um mit Patientinnen und Patienten ins Gespräch zu kommen und gezielt nachzufragen.

## 2.3 DER UMGANG MIT FEHLENDEN DATEN BEI RWD

Um die Datenqualität von RWD wie im RABBIT-Register zu erhöhen, wird ein **strenges Monitoring** durch-

geführt: Bei den webbasierten Registern gibt es bereits bei Eingabe die erste Plausibilitätsprüfung. Danach erfolgt ein nachgeschaltetes, automatisiertes Monitoring, das Rückfragen zurückspielt. Eine weitere Prüfung erfolgt, wenn die Längsschnittdaten in einen Datensatz zusammengefügt werden. So ähnlich ist es auch beim papierbasierten RABBIT-Register: Es gibt verschiedene Stufen der Datenprüfung, die insgesamt sehr arbeitsintensiv sind und dezidierte Algorithmen erfordern. Für die dokumentierenden Einrichtungen erfordert es bezüglich der Nachfragen ein gewisses Maß an Toleranz dem DRFZ gegenüber. Das ist allerdings die einzige Möglichkeit, um eine gute Datenqualität sicherzustellen.<sup>14</sup>

Wenn von einem Patienten oder einer Patientin keine Rückmeldung bzw. kein Fragebogen mehr kommt, erfolgt eine sehr ausführliche **Drop-out-Recherche**:

1. Rückfrage in der Einrichtung
2. Kontaktaufnahme zu Angehörigen oder den Patientinnen bzw. Patienten selbst (in dem Fall erlaubt)
3. Kontaktaufnahme zum Einwohnermeldeamt und den Gesundheitsämtern, um möglicherweise Sterbedaten und Gründe für das Versterben zu erhalten

# 3 DER EINFLUSS VON *REAL-WORLD-EVIDENZ* (RWE) AUF DEN BEHANDLUNGSALLTAG DER RA

## 3.1 RWD-ERKENNTNISSE ZUR SICHERHEIT VON TNF- $\alpha$ -INHIBITOREN

**Infektionen:** Mithilfe von RWE gelang nach der Zulassung von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren eine wichtige Beobachtung, denn die Studien zu den ersten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wurden überwiegend in den USA mit ausgewähltem Patientenkollektiv durchgeführt: Plötzlich kam es zu Fällen von Tuberkulose, mit denen man nicht gerechnet hatte. Diese traten nicht häufig auf, jedoch wurden sie in den klinischen Studien nicht wahrgenommen, da die Patientenzahlen begrenzt waren.<sup>16,17</sup>

Erst mit Hilfe von Registern und NIS konnten einige Fälle von Tuberkulose identifiziert werden.<sup>17</sup> Dies hat letztlich dazu geführt, dass wir heute durch aktives Screening und eine vorherige Behandlung einer latenten Tuberkulose sehr erfolgreich in der Vermeidung von aktiven Tuberkulosefällen geworden sind. Dieser große Fortschritt ist auf RWD zurückzuführen.

**Schwangerschaft:** Auch die Erkenntnisse zu Schwangerschaft verdanken wir RWD. Manche Erkrankungen verschlechtern sich in der Schwangerschaft, daher ist bei Schwangeren eine zentrale Frage, ob ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor gegeben werden kann. Auch das konnte erst durch die Auswertung der Daten aus den Registern und anderen Beobachtungsstudien beantwortet werden.<sup>18-20</sup>

Heute gibt es eine **Empfehlung der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)** mit „**Points to consider**“ für den Umgang in der Schwangerschaft anhand von wirklich guten Zahlen, die uns heute den Praxisalltag enorm erleichtern, schon basierend auf diesen Registern.<sup>22</sup>

### DAS RHEKISS-REGISTER

Rhekiss ist eine bundesweite Beobachtungsstudie, in die Frauen mit allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Kinderwunsch oder in der Frühschwangerschaft eingeschlossen werden können. Ziel von Rhekiss ist es, Erkenntnisse über den Verlauf der Schwangerschaften, deren Ausgang sowie die Entwicklung der Kinder in den ersten zwei Lebensjahren zu gewinnen. Die Daten werden sowohl von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, als auch von den Patientinnen mit Hilfe eines webbasierten Erfassungssystems eingegeben. Alle klinischen und personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert und datenschutzkonform gespeichert.<sup>21</sup>

Fachinformationen schließen Patientinnen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft unter gerade zugelassenen Therapien aus, weil zu wenige Informationen vorliegen. Oft kommt es dennoch ungeplant zu Schwangerschaften, sodass der Einfluss der Medikation untersucht werden kann, ohne dass dies vorher intendiert war. Schwangere wurden bis dato niemals wissentlich in eine RCT eingeschlossen. Aktuell wird so eine Studie allerdings in Großbritannien durchgeführt – da bereits mehr Erfahrung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei Kinderwunsch und Schwangerschaft vorhanden ist.<sup>23</sup> Bis zu diesen Ergebnissen leben wir mit den Daten aus den Registern.

**Der Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Fruchtbarkeit bei RA:** Eine weitere interessante Studie untersuchte die *Treat-to-Target*-Strategie und ihren Einfluss auf die Fruchtbarkeit von RA-Patientinnen. Das Ergebnis zeigte deutlich, dass die Patientinnen, die unter dem *Treat-to-Target*-Prinzip behandelt wurden und ein gutes Krankheitsergebnis erzielten, deutlich fruchtbarer waren als die Gruppe, die das nicht erreichte.<sup>24</sup>

### FAZIT FÜR DIE BERATUNG IN DER SPRECHSTUNDE:

Patientinnen haben zweierlei Vorteile unter adäquater Medikation: Sie können einen positiven Effekt auf ihre RA-Erkrankung erfahren bei gleichzeitig positivem Effekt auf die Fruchtbarkeit. Viele neigen dazu, in der Phase des Kinderwunsches jegliche Therapien abzusetzen. Die Daten aus den Registern untermauern, wie wichtig es für einen günstigen Schwangerschaftsverlauf ist, dass die Erkrankung in Remission ist.

## 3.2 RWD-ERKENNTNISSE ZUR RA-VERSORGUNG

Seit Zulassung der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren haben wir mittlerweile verschiedene weitere Therapien, wodurch es heute weniger schwer Erkrankte gibt und wir einige Patientinnen und Patienten zu 100 % in Remission bringen können. Das verdanken wir unter anderem neuen Medikamenten und einer Veränderung der Versorgung in den letzten Jahren. Der Kerndokumentation verdanken wir zudem Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Krankheitsaktivität, Medikation und beispielsweise Funktion und Erwerbstätigkeit.<sup>25,26</sup>



*„Das Krankheitsbild ist nicht von sich aus besser geworden – es ist nur besser geworden, weil wir es so gut behandeln. Das haben wir nicht nur den neuen Medikamenten zu verdanken, sondern auch der Kerndokumentation, die uns aufzeigt, dass wir sehr oft gut sind und das auch dokumentieren können – und damit auch unseren Berufszweig als eine sehr erfolgreiche Disziplin herausstellen können.“ Prof. Burmester*

### ERKENNTNISSE AUS DER KERNDOKUMENTATION ZUR RA-VERSORGUNG IN DEUTSCHLAND AUF EINEN BLICK:

- Kontinuierliche Verbesserung der RA-Versorgung in Deutschland<sup>25,26</sup>:
  - Kontinuierliche Zunahme der Remissionsraten
  - Rückgang der Krankheitsaktivität bei Langzeit- und Kurzzeiterkrankten
  - Anders beim Thema Schmerz: ca. 50 % der Erkrankten mit geringen Schmerzen, 14 – 20 % mit starken Schmerzen – nahezu unverändert seit 2010

### 3.3 RWD-ERKENNTNISSE ZU KOMORBIDITÄTEN DER RA

Mit den Komorbiditäten der RA ist es ähnlich wie mit der RA-Versorgung selbst. Auch hier sind wir über die Jahre erfolgreicher geworden. Die hohe Krankheitsaktivität ist ein großer Risikofaktor, auch für die Ausbildung weiterer Erkrankungen wie der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), kardiovaskulärer Erkrankungen oder für die Mortalität. Wie groß der Einfluss der Krankheitsaktivität ist, haben die Registerdaten bislang sehr gut zeigen können.<sup>27,28</sup>

Die jüngste Analyse der RA-ILD konnte zeigen, dass eine adäquate Behandlung der RA mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Rituximab, Interleukin-6-Inhibitoren oder JAK<sup>g</sup>-Inhibitoren die Sterblichkeit an der ILD senken kann. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Einsatz von anderen Substanzen als TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei der ILD von Vorteil ist – mit leichtem statistischem Vorteil. Deutlich zu sehen war der Effekt auf die Mortalität: Eine gute Behandlung kann die Mortalität der RA-ILD reduzieren.<sup>28</sup>



„Insgesamt konnte man sehr deutlich sehen, dass die Mortalität – die sehr hoch ist bei der RA-ILD – durch eine adäquate Behandlung gesenkt werden kann.“ Prof. Strangfeld

### FAZIT:

Auch wenn der erste Impuls beim Hinzukommen einer schwerwiegenden Erkrankung wie der ILD vielleicht das Absetzen der Therapie zugunsten des Einsatzes von Kortison ist, zeigen die Daten ganz eindeutig: Nein, man sollte auch weiterhin adäquat behandeln mit dem Ziel, möglichst geringer Krankheitsaktivität.

### NEUESTE ERKENNTNISSE AUS DEM RABBIT-REGISTER ZUR RA-BEHANDLUNG AUF EINEN BLICK<sup>14,27-29</sup>:

- Aktuell Daten von 23.640 Patientinnen und Patienten und derzeit 25 Therapien im RABBIT-Register mit einem strengen Monitoring, regelmäßigen Messzeitpunkten und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 10 Jahren<sup>14</sup>
- Bisherige Erkenntnisse aus dem RABBIT-Register:
  - MACE<sup>h</sup>: Kein vermehrtes Auftreten von MACE unter JAK-Inhibitoren vs. anderen DMARDs<sup>27</sup>
  - ILD: Erhöhtes Mortalitätsrisiko bei RA-ILD mit hoher systemischer Entzündung und Fehlen einer DMARD-Therapie assoziiert<sup>28</sup>
  - Patientenzufriedenheit: 85 % Zufriedenheit mit der Wirksamkeit und 90 % Zufriedenheit mit der Verträglichkeit nach 1 Jahr DMARD-Therapie<sup>29</sup>

## 4 DER STELLENWERT VON DEUTSCHEN VS. INTERNATIONALEN REGISTERN

### 4.1 RATIONALE FÜR DEUTSCHE REGISTERERHEBUNGEN

Ein eigenes deutsches Register ist insbesondere deshalb wichtig, weil unsere Patientinnen und Patienten einer anderen Versorgungsrealität unterliegen als in anderen Ländern.

Internationale Register zur rheumatologischen Versorgung unterscheiden sich insbesondere in folgenden Punkten:

**Therapeutisches Vorgehen:** In britischen Registern würde man andere Daten sehen, weil Patientinnen und Patienten dort lange Zeit nur dann Zugang zu Biologika hatten, wenn ihre Krankheitsaktivität sehr hoch war – also bei einem DAS-28<sup>i</sup> > 5. So strikt wurde das in Deutschland glücklicherweise nicht gehandhabt.

**Rheumatologischer Fachkräftemangel:** Darüber hinaus befindet sich die Versorgungsrealität in Deutschland in einer Mangelsituation – anders als z. B. in den Niederlanden oder in Frankreich.

**Epidemiologie:** Auch das Auftreten bestimmter Erkrankungen kann in Deutschland anders als in anderen Ländern sein.

**Altersgruppenverteilung:** Die Verteilung und Häufigkeit bestimmter Altersgruppen kann sich von Land zu Land unterscheiden. Im Nahen Osten ist z. B. die Anzahl der Über-60-Jährigen gering und die Bevölkerung insgesamt sehr viel jünger.

**Genetische Prädisposition:** HLA-B27<sup>j</sup> ist in Afrika oder in arabischen Ländern viel seltener als in Deutschland.

#### FAZIT:

Wir benötigen in Deutschland einerseits ein eigenes Register, andererseits ist der regelmäßige Vergleich mit internationalen Registern und ihren Versorgungssituationen möglich und wertvoll.

### 4.2 GEMEINSAME AUSWERTUNGEN MIT INTERNATIONALEN REGISTERN – GEPOOLTE ANALYSEN

Die Auswertung von Daten aus verschiedenen Gesundheitssystemen kann herausfordernd sein:

Verzerrungen der Analysen können beispielsweise durch unterschiedlich große Datenquellen hervorgerufen werden. Vergleicht man z. B. Daten aus völlig unterschiedlichen Versorgungssituationen, und für eine Quelle liegen mehr Daten vor als für die andere Quelle, besteht das Risiko, dass der Effekt der größeren Quelle überhandnimmt.

Ist das der Fall, werden metaanalytische Verfahren angewendet, wodurch die Einzelergebnisse dargestellt und miteinander verglichen werden. So wurde damals bei der Untersuchung der Melanom- oder Lymphomrisiken vorgegangen, bei der sich Deutschland mit anderen Registern zusammengeschlossen hat. Insbesondere bei Melanomen bestand ein hohes Bias-Risiko in den einzelnen Ländern, sodass die Entscheidung gegen ein komplettes Poolen der Daten getroffen wurde. Stattdessen wurden die Daten nur nebeneinander dargestellt und von metaanalytischen Schätzern bewertet.

<sup>i</sup> DAS-28: Disease Activity Score mit Bezug auf 28 Gelenke. <sup>j</sup> HLA-B27: Human Leukocyte Antigen B27

## 5 HERKUNFT DER DATEN FÜR DIE RHEUMATOLOGISCHEN REGISTER IN DEUTSCHLAND

All diese Daten und wichtigen Informationen für die Register RABBIT, RABBIT-SpA, Rhekiss etc. stammen aus den teilnehmenden rheumatologischen Einrichtungen. Dort werden sie von Ärztinnen und Ärzten, rheumatologischen Fachassistenten (RFA) und Patientinnen und Patienten erhoben und erfasst. Die Register in Deutschland sind eine Gemeinschafts-

leistung der Rheumatologie – hier tragen alle ihren Teil dazu bei, dass wir diese wertvollen Daten für die Versorgung gewinnen.

Auch in Zukunft ist es wichtig, dass sich junge Rheumatologinnen und Rheumatologen an den Registern beteiligen und diese wertvolle Arbeit weiterführen.

## 6 LITERATUR

1. Bhatt A. *Perspect Clin Res.* 2019;10:51-56.
2. Maissenhaelter B, et al. *Onkologe (Berl).* 2018;24:91-98.
3. Wierzbicka N, Jahnz-Rózyk K. *JHPOR.* 2015;1:15-33.
4. Katkade V, et al. *J Multidiscip Healthc.* 2018;11:295-304.
5. Oehrlein E, et al. *Value Health.* 2023;26:28-38.
6. Sherman R, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2293-2297.
7. Zink A, et al. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3399-3407.
8. Kilcher G, et al. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:354-369.
9. Dang A. *Pharmaceut Med.* 2023;37:25-36.
10. Ruof J, et al. *Z Rheumatol.* 2014;73:65-73.
11. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). vfa-Empfehlungen zu nichtinterventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln – Version 2014. Online verfügbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-empfehlungen> (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Nichtinterventionelle Studien (Anwendungsbeobachtungen, Unbedenklichkeitsstudien). Online verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Nichtinterventionelle-Studien/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Nichtinterventionelle-Studien/_node.html) (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
13. Swift B, et al. *Clin Transl Sci.* 2018;11:450-460.
14. RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. Online verfügbar unter: <https://biologika-register.de/> (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
15. RABBIT-SpA – Krankheitsregister zur Langzeitbeobachtung von Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) oder Psoriasis-Arthritis (PsA). Online verfügbar unter: <https://rabbit-spa.de/> (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
16. Weinblatt ME, et al. *N Engl J Med.* 1999;340:253-259.
17. Melsheimer R, et al. *Biologics.* 2019;13:139-178.
18. Carter JD, et al. *J Rheumatol.* 2009;36:635-641.
19. Kievit W, et al. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:196-203.
20. Crijns HJ, et al. *J Rheumatol.* 2011;38:1871-1874.
21. Rhekiss-Register – Rheuma – Kinderwunsch und Schwangerschaft. Online verfügbar unter: <https://rhekiss.de/> (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
22. Skorpens CG, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.
23. Knight M. MAMA trial. Online verfügbar unter: The Monoclonal Antibody Medications in inflammatory Arthritis: stopping or continuing in pregnancy (MAMA) trial – NIHR Funding and Awards (zuletzt aufgerufen am 10.06.2025).
24. Quaack C, et al. Improved Fertility in Women with Rheumatoid Arthritis and a Wish to Conceive When Treated According to a Treat-to-target Approach Aimed at Remission [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76 (suppl 9). Online verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/improved-fertility-in-women-with-rheumatoid-arthritis-and-a-wish-to-conceive-when-treated-according-to-a-treat-to-target-approach-aimed-at-remission/> (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
25. Thiele K, et al. Kerndokumentation der regionalen kooperativen Rheumazentren – Versorgungstrends 2024. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.17169/refubium-41983> (zuletzt aufgerufen am 10.09.2025).
26. Albrecht K, et al. *Z Rheumatol.* 2017;76(1):50-57.
27. Meissner Y, et al. *RMD Open.* 2023;9(4):e003489.
28. Rudi T, et al. *RMD Open.* 2024;10(2):e003789.
29. Schäfer M, et al. *RMD Open RMD Open.* 2020;6(3):e001290.



<https://cmemedipoint.de/rheumatologie/rheuma-podcast/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Was ist der **Hauptzweck** der Erhebung von *Real-World-Daten* (RWD)?

- A) Entwicklung neuer Medikamente ohne klinische Studien
- B) Überprüfung der kurzzeitigen Wirksamkeit von Medikamenten
- C) Generierung von klinischer Evidenz in Bezug auf die Verwendung und den potenziellen Nutzen oder die Risiken eines medizinischen Produkts
- D) Ersetzen von randomisierten klinischen Studien (RCT)
- E) Reduktion von Therapieabbrüchen bei Hochrisikopatienten

### 2. Welche Aussage in Bezug auf RCT ist **falsch**?

- A) Sie werden als Goldstandard zur Evaluierung der Wirksamkeit bezeichnet.
- B) RCT sind mit geringem Selektionsbias bzw. Indikationsbias assoziiert und liefern statistisch belastbare Daten.
- C) Es gibt strikte Ein- und Ausschlusskriterien.
- D) Es können Kausalzusammenhänge zu Behandlungseffekten untersucht werden.
- E) Der Stichprobenumfang in RCT ist groß.

### 3. Welche Aussage in Bezug auf RWD in der Rheumatologie ist **falsch**?

- A) RWD bewerten überwiegend die Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien bei seltenen Erkrankungen.
- B) RWD liefern Erkenntnisse aus dem Versorgungsalltag.
- C) Erkenntnisse aus RWD können auf die breite Patientenpopulation übertragen werden.
- D) RWD können über einen langen Zeitraum erhoben werden.
- E) 70 – 80 % der im Versorgungsalltag behandelten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) erfüllen nicht die Einschlusskriterien von RCT-Zulassungsstudien der Therapie, die sie erhalten.

### 4. Welche Aussage trifft **nicht** auf nichtinterventionelle Studien (NIS) zu?

- A) Die Studie muss gemeldet werden.
- B) Nur erfahrene Studienzentren dürfen teilnehmen.
- C) Der Datenschutz muss beachtet werden.
- D) Es muss einen statistischen Analyseplan geben.
- E) Es muss eine Qualitätskontrolle stattfinden.

### 5. Welche Datenquellen können für RWD-Auswertungen **nicht** herangezogen werden?

- A) Klinische Daten
- B) Künstliche-Intelligenz-(KI-)Daten
- C) Patientenberichte
- D) Mobile Gesundheitsdaten (Wearables und Apps)
- E) Krankenkassendaten

6. Welche Möglichkeiten stehen beim RABBIT-Register zur *Drop-out*-Recherche **nicht** zur Verfügung?

- A) Rückfrage in der Einrichtung
- B) Kontaktaufnahme zu Angehörigen
- C) Kontaktaufnahme zum Patienten bzw. zur Patientin selbst
- D) Anruf beim Arbeitgeber
- E) Kontaktaufnahme zum Einwohnermeldeamt und den Gesundheitsämtern, um möglicherweise Sterbedaten und Gründe fürs Versterben zu erhalten

7. Wer kann ins Rhekiss-Register eingeschlossen werden?

- A) Frauen mit entzündlich rheumatischer Erkrankung und *Kissing Spines* im Rahmen von Morbus Baastrup
- B) Frauen mit jeglicher entzündlich-rheumatischen Erkrankung mit Kinderwunsch/Schwangerschaft
- C) Nur Frauen mit RA und Kinderwunsch/Schwangerschaft
- D) Frauen mit Kinderwunsch/Schwangerschaft unter Kortison-Gabe
- E) Frauen mit jeglicher chronischer Erkrankung und Kinderwunsch & Schwangerschaft

8. RWD konnten Erkenntnisse zum **Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Fruchtbarkeit** von rheumatologischen Patientinnen ermitteln. Welche waren das?

- A) Eine gut kontrollierte Krankheitsaktivität ist mit besserer Fruchtbarkeit assoziiert.
- B) Die Krankheitsaktivität hat keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit.
- C) Die Medikation sollte vor der Schwangerschaftsplanung grundsätzlich abgesetzt werden.
- D) Je höher die Krankheitsaktivität, desto besser die Fruchtbarkeit.
- E) Eine Schwangerschaft ist bei rheumatologischen Patientinnen nur in Remission möglich.

9. Welche Aussage zur RA-interstitielle-Lungenerkrankung (RA-ILD) trifft **nicht** zu?

- A) Eine adäquate RA-Behandlung kann die Mortalität bei RA-ILD senken.
- B) Die RA-ILD ist heute eine leicht zu beherrschende Komorbidität.
- C) Bei RA-ILD sollte die RA-Therapie fortgesetzt und nicht zugunsten von Kortison abgesetzt werden.
- D) Rauchen und männliches Geschlecht sind Risikofaktoren.
- E) Seropositivität ist ein Risikofaktor.

10. Warum ist ein deutsches rheumatologisches Register sinnvoll? (Bitte **falsche** Antwort markieren)

- A) Unterschiedliche Versorgungssituation als in anderen Ländern
- B) Unterschiedliche Altersverteilung
- C) Unterschiedliches therapeutisches Vorgehen
- D) Mehr Einwohner
- E) Unterschiedliches Auftreten von Erkrankungen und genetischen Dispositionen

## IMPRESSUM

### AUTORIN

**Priv. Doz. Dr. med. Rebecca Hasseli-Fräbel**

Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, UKM  
Münster

### AUTORIN

**Prof. Dr. med. Anja Strangfeld**

Leitung Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung und Gruppenleitung Pharmakoepidemiologie, DRFZ Berlin; Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

### AUTOR

**Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester**

Seniorprofessor und ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Charité Mitte  
Berlin

### INTERESSENKONFLIKTE

PD Dr. med. Hasseli-Fräbel hat in den letzten 3 Jahren Honorare für Referenten- und Beratertätigkeiten von Alfasigma erhalten.

Prof. Dr. med. Anja Strangfeld ist Leiterin des Biologika-Registers RABBIT. Dieses wird derzeit durch einen gemeinsamen Grant folgender Hersteller an das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) Berlin unterstützt: AbbVie, Alfasigma, Amgen, Biocon, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung/Biogen, Sanofi Aventis und UCB, sowie ehemals von Roche. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit. Darüber hinaus hat Frau Strangfeld in den letzten 5 Jahren persönliche Honorare für Vorträge erhalten von: AbbVie, Alfasigma, Biogen, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Takeda, UCB. Es bestehen keine weiteren Interessenskonflikte (Aktien, Firmenanteile oder persönliche Verbindungen).

Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester hat Unterstützung und Honorierung von Alfasigma erhalten.

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Christian Adler  
KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Alfasigma GmbH mit insgesamt 20.800 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.