

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Biologika-Therapien in Österreich. Daten aus dem Österreichischen Biologika-Register BioReg

Treatment with Biologicals in Austria. Data from BioReg, The Austrian Registry for Biologics

Autoren

Burkhard Franz Leeb^{1,2}, Franz Stefan Singer¹, Otto J. Stummer¹, Manfred Herold¹

Institut

- 1 BioReg, Vienna, Austria
- 2 Karl Landsteiner Institute for Clinical Rheumatology, Hollabrunn, Austria

Schlüsselwörter

Biologika, Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis, Register

Key words

Registry, Biologicals, Rheumatoid Arthritis, Spondylarthropathies

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0584-5830>

Online-Publikation: 2018

Akt Rheumatol

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

PD Dr. Burkhard Franz Leeb, MD
Babogasse 20
2020 Hollabrunn
Österreich
Tel.: +43/29525201
leeb.rheuma@aon.at

ZUSAMMENFASSUNG

In Österreich wurde vergleichsweise spät im Jahre 2009, das „Biologikaregister für entzündlich rheumatische Erkrankungen e. V.“, kurz BioReg, gegründet, mit den auch in anderen Ländern verfolgten Zielen, jene PatientInnen, die mit Biologika behandelt werden, hinsichtlich Tolerabilität und Effektivität zu dokumentieren. Aus dem Vereinsmodell ergibt sich die Freiwilligkeit der Teilnahme von Verschreibern, vergleichbar dem deutschen RABBIT Register. Mit Ende Mai 2017 waren insgesamt 2132 PatientInnen in die Datenbank eingeschlossen, davon waren 1157 PatientInnen mit Rheumatoider Arthritis (RA), 497 mit Spondylitis ankylosans (SpA), 401 mit Arthritis psoriatica (PsA) und 77 PatientInnen mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen (SERE).

Österreichs Rheumatologen initiieren – im Vergleich zu europäischen Kollegen – eine bDMARD-Therapie bereits bei RA Patienten mit hoch moderater Krankheitsaktivität. Der Behinderungsgrad der Patienten unter Biologika-Therapie kann insgesamt niedrig gehalten werden, was natürlich auch für den Erhalt der Berufsfähigkeit von Bedeutung ist. Außergewöhnliche Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet, die in BioReg aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen den bereits aus Studien bekannten. Die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Präparate ist durchaus mit der in Deutschland vergleichbar, auch die Retentionsraten sind nicht wesentlich unterschiedlich. Register, wie auch BioReg, zeigen den „heimlichen“ Normalfall der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen und liefern damit einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung.

ABSTRACT

The Austrian Registry for Biologicals in the Treatment of Inflammatory Rheumatic Diseases, BioReg, was founded in 2009, which is relatively late compared to other countries. As elsewhere, the registry aims to document tolerability and efficacy. BioReg was founded as a non-profit association, which implies that the inclusion of patients is voluntary, as in the German RABBIT registry. At the end of May 2017, a total of 2,132 patients had been included in the data base, of whom 1,157 patients suffered from rheumatoid arthritis (RA), 497 from spondylitis ankylosans (SpA), 401 from psoriatic arthritis (PsA), and 77 from other rheumatic diseases (SERE). In comparison to European colleagues, rheumatologists in Austria initiate bDMARDs in RA patients at high moderate disease activity. Functionality of patients under biological treatment can be preserved, which of course exerts a positive impact on working ability. No unusual adverse events were observed; the reported side effects are the expected ones, well known from clinical trials. The prescription rates for the single compounds are comparable with those reported in the German RABBIT registry, and the retention rates are generally similar. Registries such as BioReg show the hidden normal situation for the treatment of patients with inflammatory rheumatic diseases, and specifically contribute to quality management.

Einleitung

Die Einführung von Biologika (bDMARDs) zur Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen stellte, neben einem generell geänderten therapeutischen Zugang, den wesentlichen Grund für die massive Verbesserung der Prognose von PatientInnen, vergleichbar einem Erdrutschsieg, in der Rheumatologie dar. Neben den z. T. schnell erkennbaren und eindrucksvollen Therapieerfolgen bestanden aber doch Sorgen bezüglich unerwünschter und nicht vorhersehbarer Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung und Bedenken, dass der hohe Preis der Medikamente das Gesundheitssystem überfordern und zu Restriktionen im ärztlichen Handeln führen könnte. Vorwiegend aus diesen Überlegungen wurden in mehreren Ländern bereits kurz nach Einführung dieser neuen Medikamentengruppe Register etabliert, v. a. um die Sicherheit, aber natürlich auch die Wirksamkeit dieser neuen Therapieformen außerhalb des geschützten Bereiches klinischer Studien zu dokumentieren [1–2].

In Österreich wurde vergleichsweise spät, nämlich erst im Jahre 2009, das „Biologika-Register für entzündlich rheumatische Erkrankungen e. V.“, kurz BioReg, gegründet, mit den auch in anderen Ländern verfolgten Zielen, entzündlich rheumatische erkrankte PatientInnen, die mit Biologika behandelt werden, in Bezug auf Tolerabilität und Effizienz zu dokumentieren. Bezüglich der Sinnhaftigkeit eines österreichischen Biologika-Registers bestand von Anfang an Einigkeit; die Rechtsform eines Vereins mit Vorstand, Geschäftsführern, die dem Vorstand verantwortlich sind sowie einem wissenschaftlichen Ausschuss als quasi-Aufsichtsrat, erschien dann als praktikabler und schnell durchführbarer Modus der Errichtung, die auch Identifikationsmöglichkeiten und Mitsprache für die einzelnen Teilnehmer am Register bot. [3]. Aus dem Vereinsmodell ergibt sich durch die Notwendigkeit des aktiven Beitritts naturgemäß die Freiwilligkeit der Teilnahme, vergleichbar dem deutschen RABBIT Register [4]. FachärztInnen für Rheumatologie sowie KollegInnen in Ausbildung dazu können Mitglieder des Vereines BioReg werden. Das Kernanliegen von BioReg stellt die Qualitätssicherung als Basis der täglichen Behandlung von PatientInnen dar.

2010 wurde mit der Datenerfassung begonnen. Mittlerweile beteiligen sich 25 österreichische Zentren aktiv an der Datenerfas-

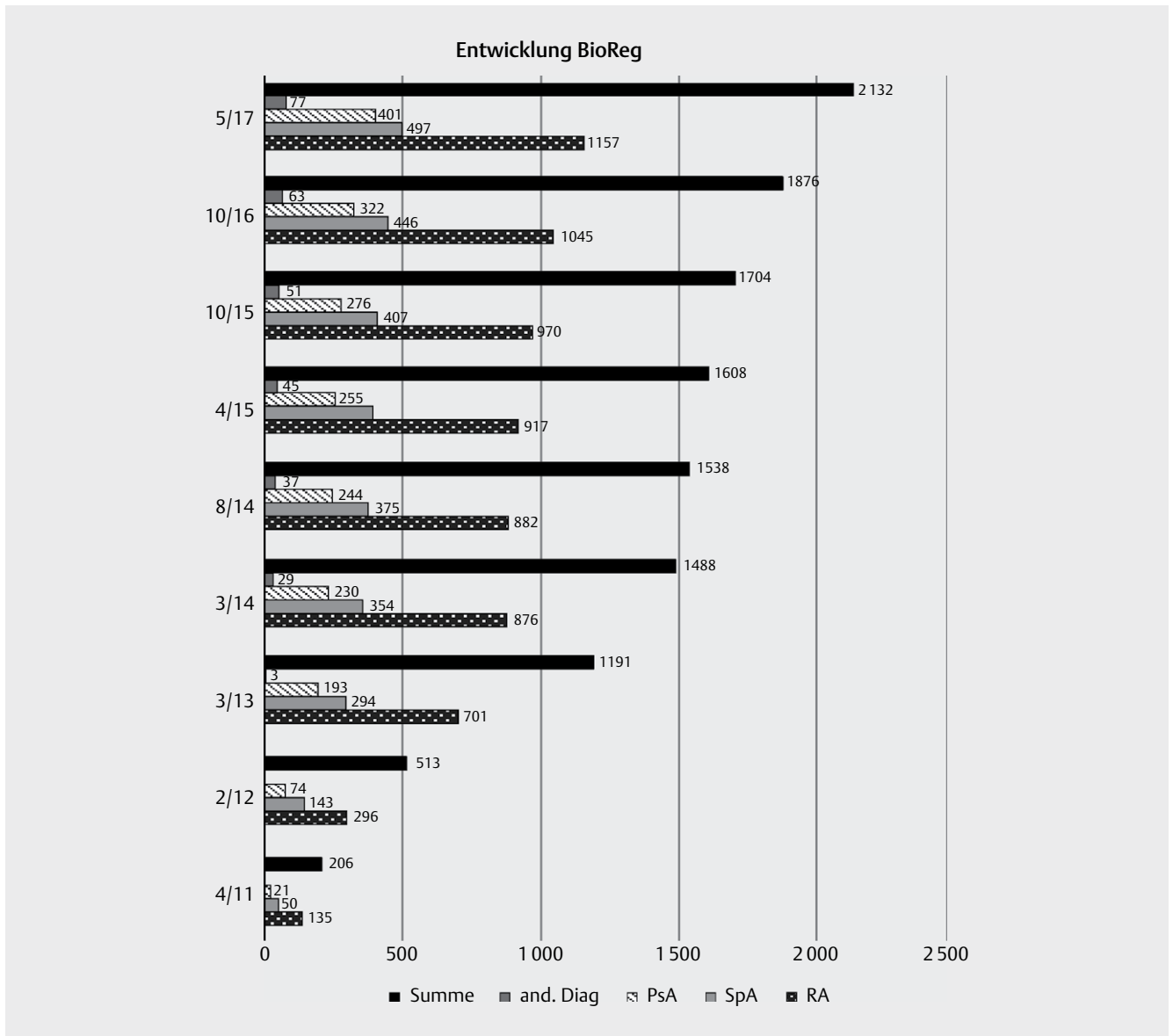
sung (12 Rheumatologen in Privatordinationen und 13 spezialisierte Ambulanzen in öffentlichen und privaten Krankenanstalten); der Verein BioReg hat 45 Mitglieder. Mit Ende Mai 2017 waren insgesamt 2132 PatientInnen in die Datenbank eingeschlossen, davon waren 1157 PatientInnen mit Rheumatoider Arthritis (RA), 497 mit Spondylitis ankylosans (SpA), 401 mit Arthritis psoriatica (PsA) und 77 PatientInnen mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen (SERE), siehe ▶ **Tab. 1** und ▶ **Abb. 1**. Die Erfassung von Patienten mit SERE Gruppe wurde im Jahre 2013 gestartet, die darin erfassten Erkrankungen sind in ▶ **Tab. 2** gelistet, Bei diesen PatientInnen werden keine erkrankungsspezifischen Parameter dokumentiert, lediglich der Health Assessment Questionnaire, das Hauptaugenmerk liegt auf der Dokumentation der Anwendung von Biologika außerhalb der Standardindikationen und der Erfassung der Tolerabilität.

Kontrolluntersuchungen im Register sind alle 6 Monate vorgesehen; sie werden mit einem Toleranzintervall von 3 Monaten, dem rechnerischen Kontrolltermin zugeordnet, sollten die tatsächlichen Kontrolltermine nicht mit den geplanten übereinstimmen. Dieser Umstand kann als eine Erklärung für die relativ großen Verluste zwischen Baseline und Kontrolluntersuchung eins herangezogen werden.

Die Dokumentation erfolgt auf einem Papierfragebogen von 4 Seiten Länge [4], der dann auf postalischem Wege an den zentralen Rechner versendet wird. Der Zentralrechner ist nicht mit dem Internet verbunden; das alles geschieht zur Gewährleistung der höchstmöglichen Datensicherheit [4] und war eine Auflage der österreichischen Datenschutzbehörde. Die Fragebögen sind unter www.bioreg.at frei zugänglich [4]. Es werden für RA, SpA und PsA-PatientInnen Anamnese, Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und Behinderung anhand von etablierten krankheitsspezifischen und auch generischen Scores dokumentiert. Weiters erfolgt die Dokumentation der durchgeführten Therapie der etwaigen Änderungen von Präparat, Dosierung und auch Applikationsintervall, sowie v. a. auch der Tolerabilität. daneben auch von sozialmedizinischen Daten. BioReg ist als prospektive Beobachtungsstudie bei der Leithethikkommission Niederösterreich (GS4-EK-4/085-2009) registriert, die Gültigkeit des Votums wird jährlich verlängert. An der Möglichkeit zur elektronischen Datenübermittlung wird gearbei-

▶ **Tab. 1** demografische Daten der PatientInnen in BioReg.

Persönliche Daten	RA	SpA	PsA	SERE
N (Baseline)	1157	497	401	77
Alter (median yrs.)	58 (17–89)	44 (18–81)	52 (19–85)	49 (18–77)
weiblich (%)	77,0	32,8	44,1	67,5
männlich (%)	21,9	66,2	55,1	32,5
pos. Familienanamnese (%)	15,9	26,2	31,9	6,5
Krankheitsbeginn (median yrs.)	47 (14–83)	28 (14–72)	39 (14–79)	38,5 (14–74)
Diagnosestellung (median yrs.)	49 (14–84)	34 (14–76)	42 (6–80)	41,5 (14–75)
Krankheitsdauer (median yrs.)	11	16	13	10,5
Co Morbiditäten zu Baseline:	60,7%	46,9%	52,9%	59,7%
Baseline Aktivität (median):	DAS28 (median): 3,3	BASDAI (median): 3,6	SASPA (median): 3,6:	HAQ (median): 0,5:
absolvierte stationäre Rheuma-Rehab (%)	3,4	8,5	6,0	3,9



► **Abb. 1** Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen im Verlauf von 6 Jahren BioReg.

tet, wobei die Hauptschwierigkeiten in der Gewährleistung der Datensicherheit und Anonymität, sowie in der Kompatibilität verschiedener Dokumentationssysteme zu finden sind.

Aufgetretene unerwünschte Wirkungen (AEs) inklusive schwerwiegender Nebenwirkungen (SAEs) und Änderungen von Begleiterkrankungen werden von den teilnehmenden ÄrztInnen sowohl an das Register als auch, gemäß den legislativen Vorgaben, an die Behörde gemeldet. Im Sinne der Vergleichbarkeit erfolgt die Codierung der AEs und SAEs gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Die stetig steigende Anzahl an zugesandten Patientenbögen aus nunmehr 25 rheumatologischen Behandlungsinstitutionen beseitigten von Anfang an alle Zweifel am Erfolg des Registers. (► **Abb. 1**)

Ein regelmäßiges Monitoring der Zentren wird nicht durchgeführt, woraus sich sicher gewisse Unvollständigkeiten der Datenerfassung ergeben. Plausibilitätsanalysen erfolgen durch das be-

treuende Statistikunternehmen, das auch die jährlichen Datenreports erstellt. Das einmal im Jahr stattfindende Registermeeting mit Besprechung der Ergebnisse soll ebenfalls der Standardisierung der Dokumentation dienen.

Ganz grundsätzlich sind Registerdaten und Daten aus kontrollierten Studien (RCTs) unterschiedlicher, wie sie kaum sein können. In Studien (RCTs) ist üblicherweise eine vergleichsweise geringe Zahl von „handverlesenen“ PatientInnen eingeschlossen, in Registern werden möglichst viele „Routine-PatientInnen“ dokumentiert, so kommt es, dass aus einem relativ kleinen Land wie Österreich mehr als 2100 rheumatologische PatientInnen eingeschlossen werden können. Das heißt, Studien liefern v. a. kontrollierte Wirksamkeitsdaten und Sicherheitsdaten unter spezifischen Bedingungen, während Register im Wesentlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten unter Alltagsbedingungen generieren. Streng genommen sind Studien Ergebnisse nur auf die untersuchte Population

► **Tab. 2** Sonstige in BioReg erfasste rheumatische Erkrankungen.

Sonstige rheumatische Erkrankungen	n
CED (entzündliche Darmerkrankungen)	14
Adultes Still Syndrom	13
Polymyalgia rheumatica/Riesenzellarthritis	10
Systemischer Lupus erythematosus	9
Juvenile chronische Arthritis	8
Prim. Sjögren Syndrom	6
Sklerodermie	5
ANCA pos. Vasculitis	5
Uveitis	4
MCTD	2
M.Behcet	1
Gesamt	77

► **Tab. 3** Verteilung der Präparate in BioReg (Stand 31.5.2017).

	RA %	SpA %	PsA %	SERE %
Cimzia®	6,0%	2,1%	4,5%	
Enbrel®	26,1%	30,6%	26,0%	8,1%
Humira®	21,2%	35,6%	36,5%	14,9%
Kineret®	0,2%			10,8%
MabThera®	8,3%	0,1%	0,3%	21,6%
Olumiant®	0,2%			
Orencia®	6,7%		0,3%	1,4%
Remicade®	8,8%	17,5%	9,1%	10,8%
Remsima®	0,2%	0,4%	0,3%	
RoActemra®	14,0%	0,4%		24,3%
Simponi®	8,3%	12,5%	9,2%	
Stelara®			2,1%	
Cosentyx®		0,8%	2,1%	
Otezla®			9,6%	
Benlysta®				8,1%

anwendbar, das heißt, Register bilden die Alltagssituation, über die normalerweise nicht gesprochen wird ab, es wird der heimliche Normalfall dargestellt [5]. Letztendlich können nur durch die Analyse von Registerdaten und RCTs klare Rückschlüsse auf die klinische Anwendbarkeit eines Präparates oder einer Substanzklasse gezogen werden.

Gemessen an den Ausgaben der Österreichischen Sozialversicherung für Biologika in der rheumatologischen, gastroenterologischen und dermatologischen Indikation von etwa EUR 200.000.000,00 per anno – kann – bei angenommenen Jahresdurchschnittskosten von etwa EUR 10 000/Pat. davon ausgegangen werden, dass in BioReg etwas mehr als 10 % aller in Österreich mit Biologika behandelten PatientInnen dokumentiert werden. Ebenfalls gemessen an den öffentlichen Ausgaben wird in Österreich von einer Rate von etwa

25 % mit Biologika behandelten PatientInnen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (entsprechend etwa 15 000 PatientInnen) ausgegangen.

Damit liegt die Zahl, der mit Biologika behandelten rheumatologischen PatientInnen deutlich über der in Deutschland kolportierten Rate an Biologika-Therapien, die je nach Quelle um die 9 – 15 % liegt [6].

Rheumatoide Arthritis

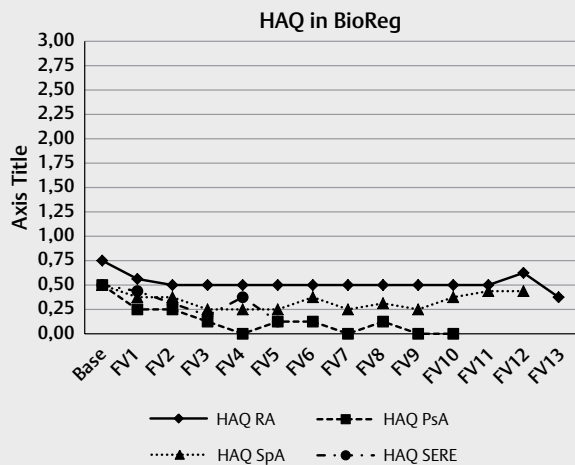
PatientInnen mit Rheumatoide Arthritis können zu jeder Zeit im Krankheitsverlauf, unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiestarts mit Biologika oder small molecules, in BioReg eingeschlossen werden. Diese PatientInnen sind median 58 Jahre (17–87) alt, zu 73 % Frauen und zu 22 % Männer mit einer medianen Krankheitsdauer von 9 Jahren. Neunzehn PatientInnen waren ohne vorhergehende Behandlung mit einem conventional synthetic (cs) DMARD in BioReg eingeschlossen worden, 460 hatten ein, 446 zwei, immerhin 161 hatten 3 bzw. 67 vier csDMARDs und 4 PatientInnen sogar 5 vorher erhalten. Von den 1157 PatientInnen waren 797 mit zumindest einem Biologikum vorbehandelt bevor sie in Register eingeschlossen wurden, 215 hatten bereits zwei, 79 drei und 52 vier oder sogar mehr Biologika-Vortherapien.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in BioReg wird die Mehrheit der RA PatientInnen (38 %) mit einer Kombination Biologikum + csDMARD behandelt, 26 % erhalten eine Kombination Biologikum + csDMARD + Glucocorticoid, 12 % die Kombination Biologikum + Glucocorticoid und immerhin 24 % stehen auf einer Biologikum-Monotherapie [19]. Zu Kontrolle zwei (12 Monate + /3; n = 595) war die Anzahl der csDMARD-Anwender auf 59 % gesunken, die Cortisonverwender gleichgeblieben. Es erscheint somit zum österreichischen Behandlungs-Standard bei RA zu gehören, die Behandlung mit csDMARDs und Glucokortikoiden im Falle des günstigen Therapieverlaufes zu reduzieren bzw. zu beenden, während die betroffenen PatientInnen weiter ihre csDMARDs erhalten, um den therapeutischen Erfolg zu erhalten [7].

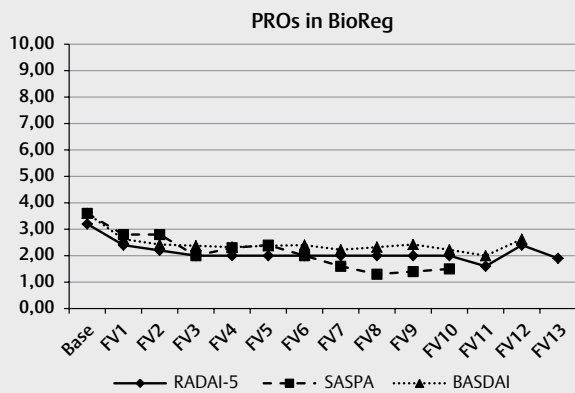
Bei 61 % der RA PatientInnen von ihnen werden Co-Morbiditäten angegeben, am häufigsten kardiovaskuläre Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose und Depression.

Was die Verteilung der Präparate bei RA PatientInnen betrifft so bestehen zwischen Österreichs BioReg und Deutschlands RABBITT keine signifikanten Unterschiede, siehe ► **Tab. 3**.

BioReg hat sich entschlossen in Zukunft auch die neuen Präparate, die der Nomenklatur gemäß jetzt als targeted synthetic (ts)-DMARDs bezeichnet werden in die Dokumentation aufzunehmen, wie auch Biosimilars explizit als solche zu listen, siehe ► **Tab. 3**. Ganz rezent wurde in diesem Zusammenhang beschlossen als Grund einer Therapieänderung auch Entscheidungen der Sozialversicherungen, wie z. B. Kostenerstattung nur für ein billigeres Biosimilar, zu dokumentieren. Das österreichische Register erwies sich im Vergleich zu den internationalen Registern in Bezug auf die Krankheitsaktivität und auch die Therapiesicherheit als valide [7]. Die Erfassung der Effektivität erfolgt primär durch Patient Related Outcomes, die im Register dokumentiert werden, nämlich den Health Assessment Questionnaire (HAQ) [8] für alle Indikationen, sowie den Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5) für RA [9], den Stockerau Activity Score for Psoriatic Arthritis



► **Abb. 2** Verlauf des HAQ bei den 4 in BioReg dokumentierten Patientengruppen.

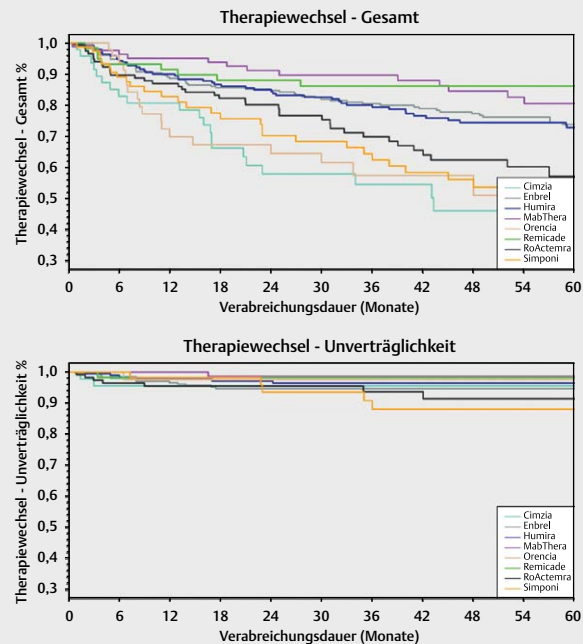


► **Abb. 3** Verlauf der Patient Related Outcomes für RA, SpA und PsA.

(SASPA) für PsA [10] und den Bath Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) für SpA [11]. Darüber hinaus werden auch der Disease Activity Scores including a 28 joint count (DAS28) [12] und der Clinical Disease Activity Index (CDAI) bei RA [13] dokumentiert, auch um internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Immer zu beachten ist bei Effektivitätsanalysen, dass in BioReg v. a. PatientInnen eingeschlossen sind, die zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits auf eine Biologika Therapie eingestellt waren.

Inzwischen ist die Anzahl der neu mit Biologika bzw. tsDMARDs behandelten PatientInnen aber bereits so groß geworden, dass beschlossen wurde diese in einer Subgruppe zusammenzufassen und zu analysieren. In einer präliminären Analyse konnte gezeigt werden, dass nach einem Jahr Therapiedauer keine Unterschiede zwischen neubehandelten und längere Zeit behandelten PatientInnen in Hinblick auf Tolerabilität und Effektivität festzustellen waren. [7].

Die Effektivität der zu evaluierenden Therapien lässt sich anhand der Verläufe der Aktivitätsparameter visualisieren, dargestellt hier



► **Abb. 4** Gesamte Therapieumstellungen bzw. Therapiewechsel wegen Unverträglichkeit bei RA PatientInnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit dem Biologikum.

sind der HAQ, bzw. die bei den einzelnen Erkrankungen erhobenen PROs, ► **Abb. 2, 3**.

In Österreich ist, wie in Deutschland die Therapie mit Biologika bei RA ab einem DAS28 > 3,2 verschreibbar, anders als z. B. in England oder Italien. Österreichs Rheumatologen initiieren – im Vergleich zu europäischen Kollegen – eine biologic (b) DMARD-Therapie bereits bei RA PatientInnen mit hoch moderater Krankheitsaktivität (DAS28 4,43), also im Schnitt bei weniger aktiven PatientInnen, was dann offenbar zu höheren Remissionsraten von mehr als 50% DAS28-Remission und etwa 30% RADAI-5 Remission führt [7, 18].

Analysen hinsichtlich der Therapiedauer mit einzelnen Präparaten bei RA Patienten ergaben internationalen Registern und anderen Quellen vergleichbare Resultate [14, 15]. Was die TNF-Inhibitoren betrifft entspricht so spiegeln die entsprechenden Ergebnisse v. a. auch Unterschiede der Verfügbarkeit der einzelnen Präparate wieder [16]. Hervorzuheben ist allerdings, dass in allen untersuchten Indikationen Unverträglichkeit im wesentlich geringeren Ausmaß der Grund für eine Therapieänderung darstellte als ungenügende Wirksamkeit, siehe auch ► **Abb. 4**. Die Kaplan-Meier-Kurven werden nur für Präparate mit mindesten 5 Anwendungen erstellt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei RA PatientInnen nach 5 Jahren Anwendung die Retentionsraten für die einzelnen Präparate zwischen 45 und 85% lagen, die entsprechenden Zahlen für die einzelnen Präparate sind ► **Abb. 4** zu entnehmen., bei SpA zwischen 55 und 85%, sowie bei PsA zwischen 40 und 85%. Selbstverständlich sind dabei die Fallzahl, siehe ► **Tab. 1**, die Verfügbarkeit der einzelnen Präparate und auch wachsende das Biologika-Angebot in Rechnung zu stellen.

► **Tab. 4a** AEs bei RA Patienten kumuliert über 6,5 Jahre (dokumentiertes Auftreten von 26,37/100 Patientenjahren).

SOC-Term	gesamt	davon SAEs
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	81
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61	20
Chirurgische und medizinische Eingriffe	61	35
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45	16
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	37	5
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	36	16
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34	10
Herzerkrankungen	32	20
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	29	9
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26	14
Untersuchungen	26	7
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23	14
Erkrankungen des Nervensystems	22	11
Gefäßerkrankungen	17	8
Leber- und Gallenerkrankungen	11	6
Augenerkrankungen	10	5
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6	2
Psychiatrische Erkrankungen	6	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4	2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4	1
Endokrine Erkrankungen	2	0
Erkrankungen des Immunsystems	1	0
Produktprobleme	1	0
Gesamt	769	284

Die Plausibilität dieser Erhebung wurde durch einen Vergleich mit dem deutschen Register zur Langzeitbeobachtung der Biologikatherapie bei erwachsenen Patienten mit RA (RABBIT) zusätzlich erhärtet [7, 17]. Der einzige ins Auge springende Unterschied zwischen den beiden Ländern bestand in der hohen Rate von Infektionen als schwerwiegende Nebenwirkungen bei den österreichischen Patienten. Dieser Unterschied kann allerdings zumindest teilweise durch die höhere Frequenz von Krankenhausaufnahmen in Österreich – ein soziokulturelles Phänomen – erklärt werden [7]. Insgesamt wurden bei 5020 Beobachtungen von RA PatientInnen (2915,87 Patientenjahren) 769 (15,3 %) AEs von 284, davon (5,7 %) SAEs dokumentiert, das entspricht einer Rate von 26,37/100 Patientenjahren. ► **Tab. 4a** zeigt kumulativ alle während der Beobachtungsdauer von 6,5 Jahren gemeldeten Nebenwirkungen und den Anteil von schwerwiegenden Ereignissen daran; ► **Tab. 4b** listet die tumörösen Neubildungen auf.

Spondylitis Ankylosans

Mit Stand 31. Mai 2017 waren 898 Patienten mit Spondylarthropathien, nämlich 497 mit Spondylitis ankylosans und 401 mit Arthritis psoriatica in BioReg dokumentiert. Die SpA Patienten waren zu 66 % Männer und zu 34 % Frauen, median 44 Jahre (18–81) alt

und 16 Jahre erkrankt, siehe ► **Tab. 1**. Die mittlere Zeit zur Diagnose SpA betrug bei den PatientInnen 6 Jahre, wobei im Verlaufe des Registers doch eine Abnahme dieser Latenzzeit festzustellen war. [20]. Bei 47 % der eingeschlossenen Patienten werden Co-Morbiditäten berichtet, wobei 8,5 % Uveitiden und auch in etwa gleicher Anzahl CEDs, neben kardiovaskulären Erkrankungen, wie auch Fettstoffwechselstörungen und Diabetes und 6 % Depressionen erwähnenswert erscheinen. Im Gegensatz zur RA mit 15 % positiver Familienanamnese werden, finden sich familiäre Belastungen bei den SpA-Patienten in 27 %, siehe ► **Tab. 1**. Als ein österreichisches Spezifikum, nämlich wegen des Bockstein-Stollens in Gastein, ist die mehr als doppelte Häufigkeit von stationären Heilverfahren im Vergleich zu RA PatientInnen zu betrachten.

Die überwiegende Mehrheit der SpA-PatientInnen, nämlich 86 % wird mit einer Biologikum-Monotherapie behandelt, 6 % werden mit Biologikum + cDMARD behandelt, 5 % erhalten eine Kombination Biologikum + cDMARD + Glucocorticoid, und 3 % Patienten die Kombination Biologikum + Glucocorticoid. Die Effektivität der Therapie lässt sich anhand des Verlaufes der PROs deutlich nachweisen, siehe ► **Abb. 2** und **3**. Für die SpA gilt, ganz ähnlich wie für die RA, dass Therapiewechsel wesentlich häufiger wegen mangelhafter Response als wegen Unverträglichkeit vollzogen werden. Die Retentionsraten für die 5 TNF-Inhibitoren liegen zwischen 80 und

► **Tab. 4b** Tumöröse Neubildungen jeglicher Dignität bei RA Patienten kumuliert über 6,5 Jahre.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	gesamt
Basalzellkarzinom	4
Lungenkarzinom	3
Melanom	2
Kolonkarzinom	2
Blasenkrebs	1
Brustkrebs	1
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1
Karzinom des Dünndarmes	1
Lebermetastasen	1
myelodysplastisches Syndrom	1
peripheres T-Zell-Lymphom nicht spezifiziert	1
Prostatakarzinom	1
Schilddrüsenkrebs Rezidiv	1
Uterusleiomyom	2
Fibrom der Brust	1
Gesamt	23

Was die Nebenwirkungen betrifft, so sind diese bei den SpA Patienten zahlenmäßig etwas weniger festzustellen, wohl auch weil diese Patientengruppe deutlich jünger als die RA Gruppe ist. Insgesamt wurden bei 1.686 Beobachtungen von SpA-PatientInnen (1174,32 Patientenjahre) 228 (13,8%) AEs von 284, davon 85 (5,7%) SAEs dokumentiert, das entspricht einer Rate von 19,42/100 Patientenjahre.

► **Tab. 5a** listet kumulativ alle berichteten Nebenwirkungen im Zeitraum von 6 Jahren auf, ► **Tab. 5b** wiederum die tumörösen Neubildungen, die doch deutlich weniger häufig bei diesen Patienten zu beobachten sind [21].

Psoriasis-Arthritis

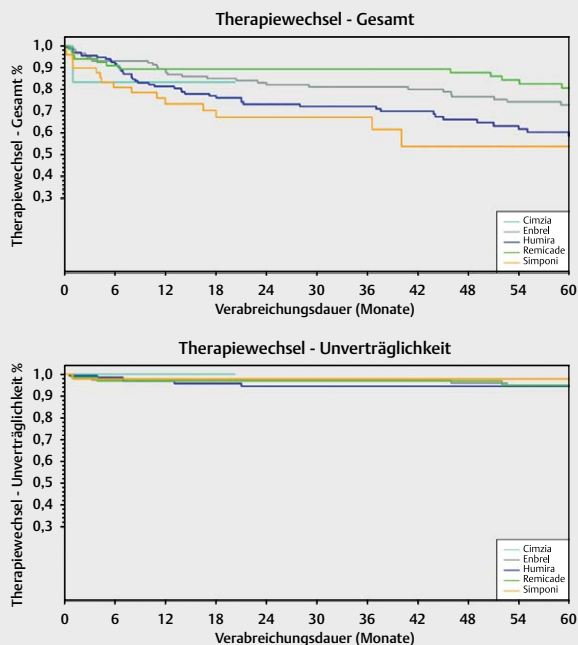
Die 401 Patienten mit PsA, die nunmehr in BioReg dokumentiert sind, sind zu 55% männlichen und zu 45% weiblichen Geschlechts, ihr medianes Alter liegt bei 52 (19–85) Jahren und die Krankheitsdauer median bei dreizehn Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten haben Enthesitiden (52%), Daktylitiden (56%) bzw. eine Involvierung der distalen Interphalangealgelenke (55%), während eine Achsenkettbeteiligung nur bei 21% vorliegt und der Hautbefall ist mit einem medianen Body Surface Index von 2% (0–80) als wirklich gering einzustufen. Bei 53% der Patienten werden Co-Morbiditäten berichtet, vorzugsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, darunter relativ häufig eine Hyperurikämie, Depression, in letzter Zeit im Focus zahlreicher Publikationen und Empfehlungen, wird bei 8,2% der eingeschlossenen Patienten berichtet, Therapie der Depression bei 5,5%. Eine positive Familienanamnese ist bei 32% der PatientInnen zu erheben.

Nahezu gleichviele Patienten werden mit einer Biologikum + cDMARD Kombination (45%) bzw. mit einer Biologikum-Monotherapie (44,5%) behandelt, während ebenfalls etwa gleich viele Patienten mit einer Kombination Biologikum + cDMARD + Glucocorticoid, oder die Kombination Biologikum + Glucocorticoid erhalten. Methotrexat ist das bei weitem am häufigsten in Verwendung stehende csDMARD. Den Therapieerfolg, wie auch die Verteilung der Präparate sind aus den ► **Abb. 2** und **3**, bzw. der ► **Tab. 1** zu entnehmen. Bei PsA spiegelt sich die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in stärkerem Ausmaß wieder als bei SpA, Anti-IL17-Präparate sind ebenso wie anti-IL12/23 Präparate und PDE-4 Hemmer sind offenbar bereits fester Bestandteil des therapeutischen Armamentariums [22–23].

Die Nebenwirkungshäufigkeit bei PsA PatientInnen ist etwas häufiger als bei jenen mit SpA, aber doch geringer als in der RA Gruppe. Insgesamt wurden bei 1161 Beobachtungen von PsA-PatientInnen (77046 Patientenjahre) 184 (13,8%) AEs, davon 62 (5,3%) SAEs dokumentiert, das entspricht einer Rate von 21,87/100 Patientenjahre.

► **Tab. 6a** listet kumulativ alle berichteten Nebenwirkungen im Zeitraum von 5 Jahren auf, ► **Tab. 6b** wiederum die tumörösen Neubildungen, die ebenfalls weniger häufig bei diesen Patienten als bei RA zu beobachten sind [24].

Bei PsA-PatientInnen liegen die Retentionsraten nach 5 Jahren Anwendung für die einzelnen zwischen 40 und 85%. Selbstverständlich sind dabei immer die Fallzahl, siehe ► **Tab. 1**, die Verfügbarkeit der einzelnen Präparate und auch wachsende das Biologika-Angebot in Rechnung zu stellen, siehe ► **Abb. 6**.



► **Abb. 5** Gesamte Therapiemstellungen bzw. Therapiewechsel wegen Unverträglichkeit bei SpA.

55% nach 5 Jahren, auch in Abhängigkeit von Datum der Markteinführung und Anzahl der Behandlungen, siehe ► **Abb. 5** PatientInnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit dem Biologikum. (Cimzia noch nicht 5 Jahre in Verwendung)

► **Tab. 5a** AEs bei SpA Patienten (a Gesamtzahl, b Tumore) kumuliert über 6 Jahre (11,5, AEs/100 pat yrs.)

SOC-Term	Anzahl gesamt	Davon SAEs
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80	27
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22	7
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18	9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17	3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15	4
Untersuchungen	11	5
Chirurgische und medizinische Eingriffe	10	10
Augenerkrankungen	7	0
Erkrankungen des Nervensystems	7	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7	5
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5	1
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	5	3
Gefäßerkrankungen	4	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4	2
Endokrine Erkrankungen	3	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3	1
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2	1
Herzkrankungen	2	0
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2	2
Psychiatrische Erkrankungen	2	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	1
Soziale Umstände	1	0
Gesamt	232	85

► **Tab. 5b** AEs bei SpA Patienten (a Gesamtzahl, b Tumore) kumuliert über 6 Jahre (11,5, AEs/100 pat yrs.)

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Anzahl gesamt
Mamma CA in situ	1
Dermatofibrosarcoma protuberans	1
Kolonadenom	1
Gesamt	3

Zusammenfassung

Österreichs Rheumatologen initiieren – im Vergleich zu europäischen Kollegen – eine bDMARD-Therapie bereits bei RA Patienten mit hoch moderater Krankheitsaktivität (also im Schnitt bei weniger aktiven PatientInnen), was offenbar zu höheren Remissionsraten führt [7]. Zudem scheint es zum österreichischen Behandlungs-Standard zu gehören, die Behandlung mit csDMARDs und Glucokortikoiden im Falle des günstigen Therapieverlaufes zu reduzieren bzw. zu beenden, während die betroffenen PatientInnen weiter ihre bDMARDs erhalten, um den therapeutischen Erfolg zu

erhalten. Der Behinderungsgrad der Patienten unter Biologika-Therapie kann insgesamt niedrig gehalten werden, was natürlich auch für den Erhalt der Berufsfähigkeit von Bedeutung ist.

Das österreichische BioReg-Register ist in Bezug auf die Krankheitsaktivität im Vergleich zu den internationalen Registern valide. Mit nunmehr 2132 eingeschlossenen PatientInnen, davon 1157 PatientInnen mit Rheumatoider Arthritis (RA), 497 mit Spondylitis ankylosans (SpA), 401 mit Arthritis psoriatica (PsA) und 77 PatientInnen mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen stellt es mit hoher Wahrscheinlichkeit die größte einheitliche Dokumentation von PatientInnen mit Gelenkentzündungen in Österreich dar.

Die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Präparate ist durchaus mit der in Deutschland vergleichbar, auch die Retentionsraten sind nicht wesentlich unterschiedlich. Dies gilt auch für die Co-Morbiditäten [3].

Die Therapie mit Biologika bzw. auch den small molecules wird im Allgemeinen sehr gut vertragen, die AE-Raten liegen im erwarteten Bereich. Außergewöhnliche Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet, die in BioReg aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen den bereits aus Studien bekannten. Diese treten auch in BioReg häufiger während der frühen Phase der bDMARD Behandlung auf. Die große Mehrheit von Nebenwirkungen wird durch infektiöse Erkrankungen verursacht [25]. Interessant ist sicher die

► **Tab. 6a** kumulative Nebenwirkungen bei PsA Patienten innert 5 Jahren (dokumentierte AE Häufigkeit 21,87/100 Patientenjahre).

SOC-Term	Gesamt	davon SAEs
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	20
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	3
Erkrankungen des Nervensystems	10	7
Chirurgische und medizinische Eingriffe	9	6
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9	5
Augenerkrankungen	6	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6	3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4	3
Untersuchungen	4	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3	1
Gefässerkrankungen	3	1
Herzkrankungen	3	2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2	0
Leber- und Gallenerkrankungen	2	2
Psychiatrische Erkrankungen	2	2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	0
Erkrankungen des Immunsystems	1	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1	1
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1	0
Produktprobleme	1	1
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1	0
Gesamt	184	62

► **Tab. 6b** Tumöröse Neubildungen bei PsA Patienten innert 5 Jahren.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Anzahl gesamt
Lipom	1
Gesamt	1

etwas aber die Tatsache der etwas häufigeren SAEs, vorwiegend verursacht durch Spitalweisungen, die aber viel eher mit er im internationalen Vergleich überproportionalen Bereitschaft zur stationären Behandlung und der hohen Anzahl von Spitalstagen in Österreich zusammenhängen dürften als mit dem Behandlungsrisiko per se. Ansonsten lassen die in BioReg erhobenen Daten zu Malignomen und Infektionen keine relevanten Unterschiede zu europäischen und auch internationalen Registern erkennen [25, 26]. Insgesamt treten Malignome selten auf. Auch die numerisch doch deutlich niedrigere Häufigkeit von Tumoren bei Spondylarthritiden als bei RA kann als im Rahmen des in Literatur angegeben geringeren Malignomrisikos bei Spondylarthritiden gesehen werden [24].

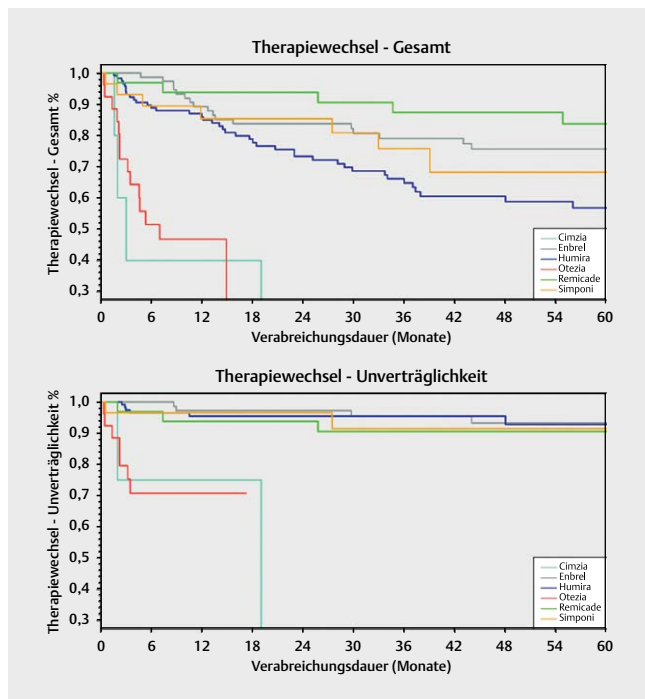
Dennoch sind in gewissem Ausmaß immer wieder Therapieänderungen erforderlich. Eine Behandlung mit Biologika oder tsD-

MARDs ist daher viel mehr als dynamischer, denn als statischer Vorgang zu sehen.

Als nächste Schritte soll nun v. a. die Qualität der Daten weiter verbessert werden; im Fokus werden hier die detaillierte Informationen über verschiedenen Subgruppen stehen. Eine Zusammenarbeit mit Registern anderer Länder wird ausdrücklich angestrebt.

Darüber hinaus möchte sich BioReg weiter den Fragen nach Therapiestrategien und auch der personalisierten Therapie widmen, wie der wissenschaftlichen Aufarbeitung der bisher gesammelten Daten. Zu diesem Zweck und um die klinische Forschung im Bereich der Biologika-Therapie zu fördern stellt BioReg zur Unterstützung von wissenschaftlichen Projekten und Publikationen, die Daten von BioReg zur Grundlage haben, eine – vom Umfang des Projektes oder der Publikation abhängige – finanzielle Unterstützung bis zu Euro 25000 zur Verfügung. Die Antragstellung bzw. auch die Unterstützung ist dabei nicht an eine Mitgliedschaft bei BioReg gebunden.

BioReg sieht sein Kernanliegen weiter in der Qualitätssicherung als Basis bei der täglichen Behandlung unserer Patientinnen und Patienten. Dieses Kernanliegen kann aber nur erfüllt werden, wenn möglichst viele Daten in dieses Register einfließen und diese entsprechend in positiver und konstruktiver Weise aufgearbeitet werden. Register zeigen den „heimlichen“ Normalfall der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen und sind damit in der Lage, Hypothesen zu generieren



► **Abb. 6** Gesamte Therapieumstellungen bzw. Therapiewechsel wegen Unverträglichkeit bei PsA-PatientInnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit dem Biologikum. (Cimzia und Otezla noch nicht 5 Jahre in Verwendung).

und fruchtbringende Diskussionen in Gang zu bringen, aus denen alle in die Therapie involvierten Nutzen ziehen können.

Disclosure

BioReg ist ein von pharmazeutischen Unternehmen unterstützter nicht auf Profit ausgerichteter Verein [4]

Danksagung

BioReg dankt allen aktiven BioReg- Investigatoren, -Gabriele Eberl, Baden; Hans Hitzelhammer, Gloggnitz; Peter Petera, Maria Enzersdorf; Bernhard Rintelen, Wien; Rudolf Puchner, Wels; Andrea Österbauer, Hochzirl; Judith Sautner, Stockerau; Erich Mur, Innsbruck; Lothar Boso, Bludenz; Armin Vesenmayer, Salzburg; Thomas Nothnagl, Krems/Donau; I. Med. Abtlg. Hanusch-KH Wien (Jochen Zwerina); Markus Gaugg St.Veit/Glan; Miriam Stetter, Amstetten; Attila Dunky, Wien; Med. Abteilung KH der Elisabethinen, Klagenfurt (Hans-Jörg Neumann, Monika Mösslacher, Claudia Schwabl); Gabriele Eichbauer-Sturm, Linz; V. Med. Abtlg. Wilheminspital der Stadt Wien (Jeanette Wolf); NÖ Zentrum für Rheumatologie, Stockerau; Interne Abteilung LKH Villach (Julia Moser, Wolfgang Thoma); Rheumazentrum Oberlaa, Wien (Elke Böttcher, Peter Spelitz, Hans Bröll); Burkhard F. Leeb, Hollabrunn; Manfred Herold Innsbruck - für die Dateneingabe und die aktive Mitarbeit am Register, weiters Andreas Schimetta, Ansfelden, Datenbankmanager, und Wolfgang Schimetta, ASOKLIF (Abteilung für Angewandte Systemforschung und Statistik), Linz für ihre ständige Bereitschaft zur Unterstützung bei Fragestellungen und Weiterentwicklung der Da-

tenbank, sowie dem juristischen Geschäftsführer Otto J. Stummer und dem medizinischen Geschäftsführer Franz Singer.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Silman A, Symmons D, Scott DG et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: (Suppl 2): ii28–ii29
- [2] Listing J, Strangfeld A, Rau R et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low-results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R66 Epub 2006 Apr 5
- [3] www.bioreg.at/
- [4] www.biologika-register.de/
- [5] Zamora NV, Christensen R, Goel N et al. Critical Outcomes in Longitudinal Observational Studies and Registries in Patients with Rheumatoid Arthritis: An OMERACT Special Interest Group Report. *J Rheumatol*. 2017 pii: jrheum.161108. doi: 10.3899/jrheum.161108. [Epub ahead of print]
- [6] Schweyda HJ, Heiler J, Pieloth K. *Monitor Versorgungsforschung* 27 2017
- [7] Rintelen B, Zwerina J, Herold MD et al. Validity of data collected in BIOREG, the Austrian register for biological treatment in rheumatology: Current practice of bDMARD therapy in Rheumatoid Arthritis in Austria. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 358
- [8] Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1346–1353
- [9] Leeb BF, Haindl PM, Maktari A et al. Patient Centered Rheumatoid Arthritis Activity Assessment by a Modified RADA1. *J Rheumatol* 2008; 35: 1294–1299
- [10] Leeb BF, Haindl PM, Brezinschek HP et al. Patient-centered psoriatic arthritis (PsA) activity assessment by Stockerau Activity Score for Psoriatic Arthritis (SASPA). *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 73
- [11] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–2291
- [12] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 44–48
- [13] Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21: 663–675
- [14] Duclos M, Gossec L, Ruysen-Witrand A et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol* 2006; 33: 2433–2438
- [15] Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1447–1454
- [16] Hanserl A, Herold M, Eichbauer-Sturm G et al. Survival on TNF-blockers in Aian patients with Rheumatoid Arthritis (RA). How opportunities change therapeutic behaviours. *Real-Life-Data from BioReg*. Bologna, Conference: CORA 2017, DOI: 10.13140/RG.2.2.11052.87688

- [17] Listing J, Strangfeld A, Rau R et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low—results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R66
- [18] Herold M, Eichbauer-Sturm G, Nothnagl T et al. Good therapeutic response with biologics: remission is reality. data from the austrian bioreg registry. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl 2): 1455–1456
- [19] Herold M, Eichbauer-Sturm G, Puchner R et al. Commonplace though not approved – Monotherapy with Biologics. Data from the Austrian BioReg Registry. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl 2): 486–486
- [20] Herold M, Eichbauer-Sturm G, Puchner R et al. The diagnostic delay in spondyloarthritis is improving. 3rd World Congress on Controversies, Debates & Consensus in Bone, Muscle & Joint Diseases (BMJD), Montreal; April 2015
- [21] Prati C, Puyraveau M, Guillot X et al. Wending DDeaths Associated with Ankylosing Spondylitis in France from 1969 to 2009. *J Rheumatol* 2017; 44: 594–598
- [22] Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I et al. Anti-IL-23 and anti-IL-17 biologic agents for the treatment of immune-mediated inflammatory conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2017, doi: 10.1002/cpt.893 [Epub ahead of print]
- [23] Costa L, Del Puente A, Peluso R et al. Small molecule therapy for managing moderate to severe psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 1–11 doi: 10.1080/14656566.2017.1378343. [Epub ahead of print]
- [24] Thomas E, Symmons DP, Brewster DH et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: A 20 year followup study. *J Rheumatol* 2003; 30: 958–965
- [25] Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008794 doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2 Review
- [26] England BR, Sayles H, Michaud K et al. Cause-Specific mortality in male US veterans with rheumatoid. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 36–45

