

BioReg

# Neues aus dem österreichischen Biologikaregister

Der Erfolg von BioReg zeigt sich an der stetig steigenden Zahl an Patienten, die eingeschlossen und halbjährlich kontrolliert werden. 2015 wurden auf internationalen Kongressen wieder Auswertungen aus den BioReg-Aufzeichnungen präsentiert. Die Ergebnisse aus BioReg sind vergleichbar mit Beobachtungen aus anderen, zumeist länger laufenden und größeren Registern.



M. Herold, Innsbruck

Die Einführung von Biologika zur Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen war vergleichbar einem therapeutischen Erdbebensieg in der Rheumatologie. Neben den zum Teil schnell erkennbaren und eindrucksvollen Therapieerfolgen bestanden aber doch Sorge 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.

## Über 1.700 Patienten erfasst

In mehreren Ländern wurden bereits kurz nach Einführung der neuen Me-

dikamentengruppe Biologikaregister etabliert,<sup>1, 2</sup> um die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapieformen zu dokumentieren. In Österreich wurde 2009 das „Biologicaregister für entzündlich rheumatische Erkrankungen e. V.“, kurz BioReg, gegründet,<sup>3</sup> mit dem Ziel, vergleichbar mit anderen Ländern jene Rheumapatienten, die mit Biologika behandelt werden, zu dokumentieren. Bezüglich der Sinnhaftigkeit eines österreichischen Biologikaregisters bestand von Anfang an Einigkeit, die Einrichtung in Form eines Vereins war ein praktikabler und schnell durchführbarer Weg ([www.bioreg.at](http://www.bioreg.at)). Die relativ hohe Zahl der teilnehmenden Ärzte und die stetig steigende Anzahl an zugesandten Patientenbögen (Abb. 1) beseitigten von Anfang an alle Zweifel am Erfolg des Registers.<sup>4</sup>

Seit Beginn wurden die Daten von Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, RA; Spondylarthritis, SpA; Psoriasisarthritis, PsA) gesammelt, die unter Therapie mit einem zugelassenen Biologikum standen. Später wurde auch die Aufnahme der Daten von Patienten mit anderen entzündlichen Erkrankungen, die mit einem Biologikum außerhalb der Zulassung behandelt wurden, in das Register erlaubt.

In der aktuellsten Auswertung im September 2015<sup>5</sup> waren die Basisdaten von 1.704 Patienten (970 RA, 407 SpA, 276 PsA und 51 andere Indikationen) erfasst. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in BioReg waren Patienten mit RA im Mittel 58 (17–87) Jahre alt, Patienten mit SpA 44 (18–76) Jahre und Patienten mit PsA 50 (19–77) Jahre alt. Erwartungsgemäß ist in den unterschiedlichen Krankheitsgruppen die Geschlechtsverteilung verschieden. Das Verhältnis Frauen zu Männern ist bei der RA 3,6:1, bei der SpA 1:2,2, bei PsA 1:1,5. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war bei RA 45 Jahre, bei SpA 35 Jahre und bei PsA 41 Jahre.

## 40% erhalten Monotherapie

In das Register können neben jenen Patienten, die neu auf ein Biologikum eingestellt werden, auch Patienten auf-

## KeyPoints

- Das österreichische Biologikaregister zeigt seit Beginn der ersten Dateneingabe im April 2010 einen steten Anstieg der Zahl an Patienteneinschlüssen.
- Die bisher durchgeführten Auswertungen erbrachten Ergebnisse vergleichbar denen, wie sie aus anderen Registern beschrieben wurden.
- Obwohl die meisten Biologika lange Zeit nur in Kombination mit einem Basistherapeutikum zugelassen waren, stehen fast 40% der Biologikapatienten unter Monotherapie.
- Nach einem Jahr Beobachtung ist der Therapieerfolg zwischen Patienten mit bereits laufender Biologikatherapie und Patienten, bei denen die Behandlung mit dem Biologikum erst begonnen wird, vergleichbar. Nebenwirkungen sind nicht häufig und treten eher zu Beginn der Biologikabehandlung auf.

genommen werden, die unter laufender Biologikatherapie stehen. Zu Beginn von BioReg waren die meisten Biologika nur in Kombination mit Methotrexat oder einem anderen Basistherapeutikum zur Behandlung der RA zugelassen. Dennoch scheinen viele Patienten mit einem Biologikum als Monotherapie und nicht in Kombination mit einem Basistherapeutikum behandelt zu werden. Zur Abschätzung des Anteils der Patienten unter Monotherapie wurden drei verschiedene Patientengruppen definiert. Die Patientendaten bei Einschluss und bei den Kontrollvisiten nach 1, 2 und 3 Jahren  $\pm$  3 Monaten wurden bezüglich der medikamentösen Therapie überprüft: 411 RA-Patienten mit Daten bei Einschluss und nach 1 Jahr, 186 mit Daten nach 2 Jahren und 98 mit Daten nach 3 Jahren konnten ausgewertet werden (Abb. 2). 155/411 Patienten waren bei Einschluss unter einer Biologikamonotherapie, 165/411 nach 1 Jahr; 62/186 bei Einschluss, 71/186 nach 2 Jahren; 40/98 bei Einschluss, 43/98 nach 3 Jahren. Bei Einschluss erhielten 39,7% der Patienten das Biologikum als Monotherapie. Der prozentuelle Anteil an RA-Patienten (40,1; 38,2; 43,9%) unter Monotherapie mit einem Biologikum scheint mit der Therapiedauer zuzunehmen. Diese Zahlen stimmen annähernd mit Beobachtungen aus anderen Registern überein.<sup>6,7</sup>

Auch konnte aus den bereits vorliegenden Daten geklärt werden, ob es zwischen Patienten, die bereits länger unter einer Behandlung mit einem Biologikum stehen, und Patienten, die neu auf ein Biologikum eingestellt werden, nach einem Jahr Unterschiede im Therapieerfolg und bei unerwünschten Nebenwirkungen gibt. 290 Patienten mit RA (257 Patienten unter laufender Biologikatherapie, 33 neu eingestellt auf ein Biologikum), für die die notwendigen

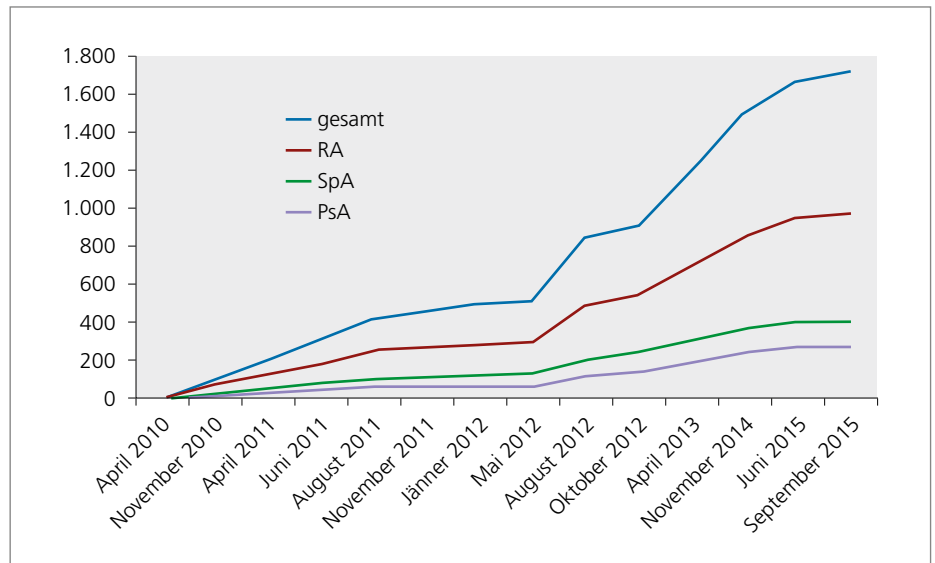


Abb. 1: Anzahl der Patienten, die seit 2010 (Beginn der Dateneingabe) in das Biologikaregister BioReg eingeschlossen wurden

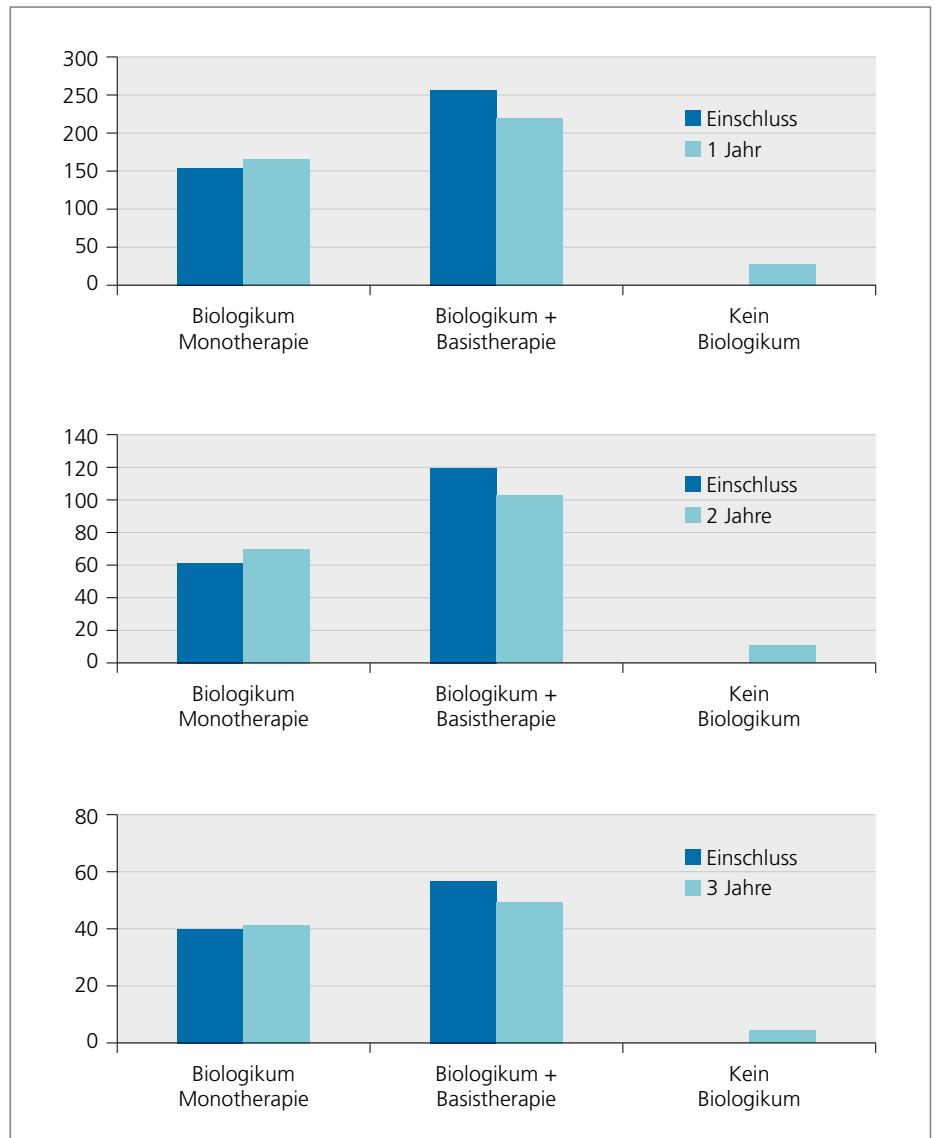


Abb. 2: Anzahl der Patienten, die bei Aufnahme in das Register und bei den Kontrollvisiten nach 1, 2 oder 3 Jahren unter einem Biologikum als Monotherapie oder unter einem Biologikum in Kombination mit einem Basistherapeutikum standen, sowie Patienten, die bei der Kontrollvisite kein Biologikum mehr erhielten

Daten vollständig vorlagen, konnten in die Auswertung eingeschlossen werden,<sup>8</sup> ebenso 170 Patienten<sup>9</sup> mit SpA (146 Patienten unter laufender Biologikatherapie, 24 neu eingestellt auf ein Biologikum) und 104 Patienten mit PsA (85 Patienten unter laufender Biologikatherapie, 19 neu eingestellt auf ein Biologikum). In allen drei Patientengruppen zeigt sich ein ähnliches Ergebnis: Patienten unter laufender Biologikatherapie haben im Vergleich zu Patienten, die neu auf Biologika eingestellt wurden, einen vergleichbaren Therapieerfolg und eine vergleichbar niedrige Nebenwirkungsrate, wenngleich unerwünschte Nebenwirkungen eher zu Beginn der Biologikatherapie beobachtet werden.

### Zeit bis zur Diagnose

Nach anamnestisch erhobenen Angaben war der durchschnittliche Zeitraum vom Auftreten der ersten krankheitstypischen Symptome bis zur Diagnose bei RA 2,6 Jahre, bei SpA 6,3 Jahre und bei PsA 3,7 Jahre. Die lange Verzögerung bis zur Diagnosestellung erscheint auf den ersten Blick und unter der Berücksichtigung, dass die Daten erst seit 4 Jahren erhoben werden, noch überraschend hoch. Die Ursache liegt in der Empfehlung der Datensammlung. Die ersten Daten, die von jedem neu hinzugekommenen Mitglied eingegeben wurden, waren zumeist Daten von Patienten, die bereits unter einer Biologikatherapie standen und

schon einen längeren Krankheitsverlauf hinter sich hatten.

Die axiale Spondylarthritis ist eine jener Erkrankungen, bei denen eine deutliche Diagnoseverzögerung beobachtet werden kann.<sup>10, 11</sup> Bewusstseinsbildung, Fortschritte in der Therapie und neue Klassifikationskriterien dürften dazu beitragen, dass die zeitliche Verzögerung bis zur Diagnose geringer wird. Bei der Erhebung der Basisdaten für BioReg werden die Patienten gefragt, in welchem Alter die ersten SpA-typischen Symptome beobachtet wurden und in welchem Alter die Diagnose SpA gestellt wurde. Wir versuchten, die durchschnittliche zeitliche Diagnoseverzögerung aus den Aufzeichnungen der letzten 5 Jahre abzuschätzen.<sup>12</sup> Von 362 registrierten Patienten mit der Diagnose SpA (Stand Mai 2015) konnten 350 eingeschlossen werden. Die Zeitdifferenz in Jahren zwischen dem ersten Auftreten der krankheitstypischen Symptome bis zur Diagnose wurde für alle Patienten und für die einzelnen Jahre seit 2009 berechnet. Die Diagnose wurde gestellt innerhalb von 1, 2, 3, 4, 5 Jahren bei 56, 54, 29, 31, 26 Patienten; 154 (44%) Patienten berichteten über eine Diagnoseverzögerung von mehr als 5 Jahren (Abb. 3). In der Berechnung für jedes Jahr zwischen 2010 und 2014 war die Diagnoseverzögerung vergleichbar mit einem Median von 3 Jahren. Vergleichbar mit anderen Biologikaregistern zeigt sich in den letzten Jahren bei Patienten mit SpA eine Abnahme der Diagnoseverzögerung. Im Unterschied zum dänischen Register DANBIO<sup>13</sup> konnten wir bisher aber keinen Trend zur kontinuierlichen Verringerung der Diagnoseverzögerung beobachten. Die Ursache liegt möglicherweise in den unterschiedlichen Einschlusskriterien: In DANBIO werden nur bei Neueinstellung auf ein Biologikum die Daten in das Register aufgenommen, bei BioReg können auch Patienten eingeschlossen werden, die bereits unter einer Biologikatherapie stehen.

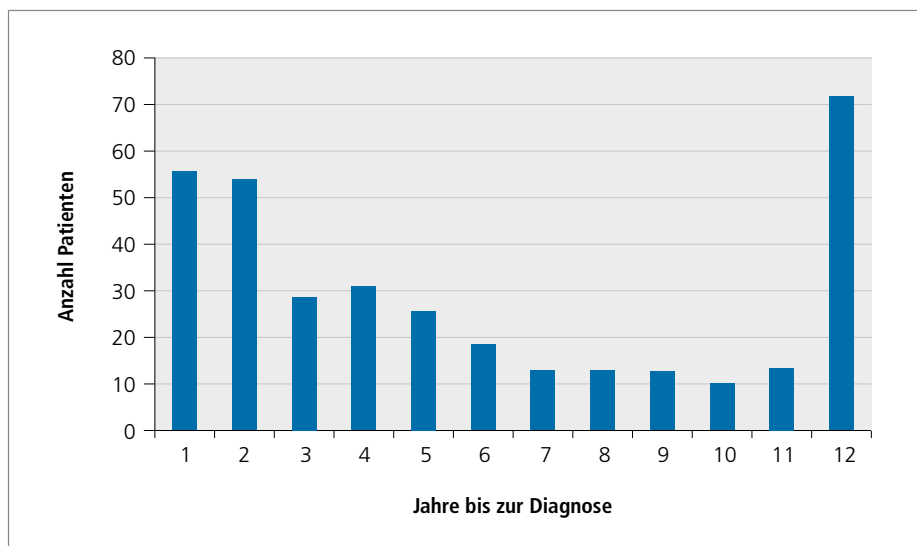


Abb. 3: Zeit bis zur Diagnose einer Spondylarthritis, abgeschätzt aus den Patientenangaben zum Beginn der SpA-typischen Beschwerden und zum Alter bei Diagnose

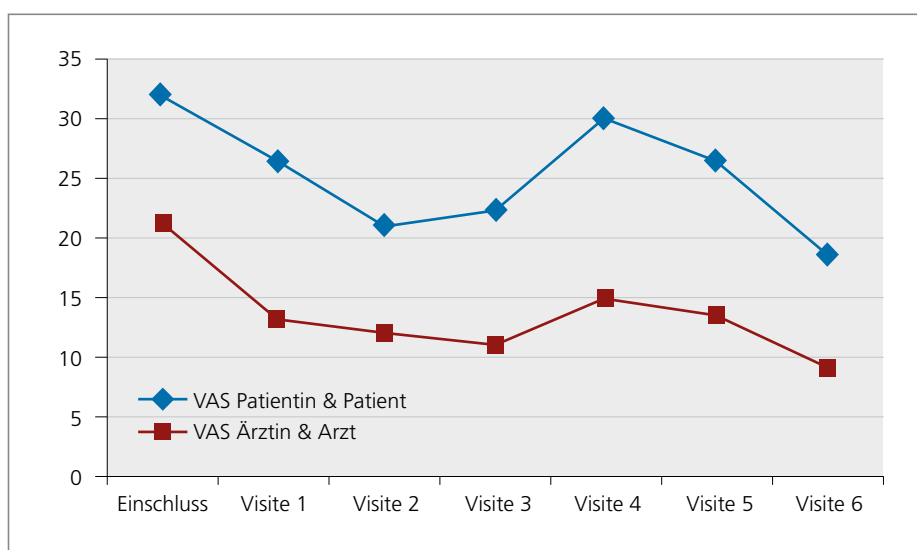


Abb. 4: Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Patienten mit Psoriasisarthritis und Ärzte anhand einer visuellen Analogskala von 0 bis 100. Sowohl nach Einschätzung der Betroffenen als auch der Betreuer zeigt sich unter laufender Biologikatherapie eine stetige Abnahme der subjektiv beurteilten Krankheitsaktivität. Zu allen Messzeitpunkten zeigt sich ein Unterschied zwischen Arzt und Patient in der Beurteilung der Krankheitsaktivität

### Ergebnis spricht für Therapieerfolg

In allen Krankheitsgruppen wird die Krankheitsaktivität mithilfe einer visuellen Analogskala sowohl von den Betroffenen als auch von den ärztlichen Betreuern beurteilt. Auch in BioReg zeigt sich

in allen Krankheitsgruppen der auch aus anderen Beobachtungen bekannte Effekt, dass der Arzt die Krankheitsaktivität als geringer einschätzt als der Patient (Abb. 4). Beiden beurteilenden Gruppen gemeinsam ist aber der Trend zur stetigen Abnahme der geschätzten Krankheitsaktivität unter laufender Biologikatherapie. Das Ergebnis spricht nicht nur für den guten Therapieerfolg von Biologika, sondern zeigt auch, dass die Patienten offensichtlich gut geführt werden und die Sinnhaftigkeit der Therapie regelmäßig überprüft und bestätigt wird. Bei jeder Visite wird nach dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen gefragt. Da dieser Punkt auf dem Evaluationsbogen mit Ja oder Nein beantwortet werden muss, ist anzunehmen, dass unerwünschte Nebenwirkungen tatsächlich gemeldet und nicht vergessen werden. Die Dokumentation in BioReg zeigt die hohe Sicherheit und das geringe Nebenwirkungsprofil unter Biologika. In einer rein deskriptiven Beurteilung der Da-

ten scheint die Nebenwirkungsrate unter den einzelnen Präparaten vergleichbar gering zu sein. Unterschiede sind eher zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen zu vermuten. Es überwiegen banale Infekte. Schwerwiegende Nebenwirkungen mit Spitalsaufenthalt und auch das Neuauftreten von Malignomen werden nur in Einzelfällen berichtet.

### Fazit

Bezogen auf die Größe und Einwohnerzahl von Österreich und die mit 5 Jahren relativ kurze Laufzeit von BioReg ist die Zahl von über 1.700 eingeschlossenen Patienten erfreulich hoch und spricht für die Akzeptanz und Praktikabilität der angebotenen einheitlichen Dokumentation. Es liegen auch schon erste Bögen zu den Kontrollvisiten 10 und 11, also Kontrollen nach nahezu 5 Jahren, vor. Mit BioReg ist Österreich auf einem guten Weg, eigene Erfahrungen bezüglich der Effektivität der Behandlung mit Biolo-

gika und der Sicherheit der verordneten Medikamente zu gewinnen. ■

### Literatur:

- <sup>1</sup> Zink A et al: *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1240-6
- <sup>2</sup> Dixon WG et al: *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1596-602
- <sup>3</sup> Leeb B, Singer F: *rheuma plus* 2010; 3
- <sup>4</sup> Leeb B: *Forum Rheuma Stop* 2015; 1: 7
- <sup>5</sup> Herold M et al: *Ann Rheum Dis* 2015; 74(Suppl 2): 486
- <sup>6</sup> Emery P et al: *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1897-904
- <sup>7</sup> Zhang J et al: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 624-32
- <sup>8</sup> Rintelen B et al: *Ann Rheum Dis* 2015; 74(Suppl 2): 972
- <sup>9</sup> Rintelen B et al: *Ann Rheum Dis* 2015; 74(Suppl 2): 265
- <sup>10</sup> Feldtkeller E et al: *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-6
- <sup>11</sup> Seo MR et al: *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1379-405
- <sup>12</sup> Herold M et al: *3<sup>rd</sup> World Congress on Controversies, Debates & Consensus in Bone, Muscle & Joint Diseases (BMJD)*. Montreal, Canada, April 23-26, 2015; Abstract P53
- <sup>13</sup> Sorensen J, Hetland ML: *Ann Rheum Dis* 2015; 74: e12

Autor: Ao. Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold  
 Vorsitz wissenschaftlicher Ausschuss BioReg  
 Universitätsklinik für Innere Medizin 6, Innsbruck  
 E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at;  
 manfred.herold@tirol-kliniken.at ■