

Daten aus dem BioReg

Biologika-Therapie bei SpA in Österreich

Das 2009 in Österreich gegründete „Biologikaregister für entzündlich rheumatische Erkrankungen e.V.“¹, kurz BioReg, begann 2010 mit der Datenaufnahme. Seither werden Daten von Patienten und Patientinnen, die mit Biologika behandelt werden, ins Register aufgenommen. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Tolerabilität, Effektivität und Sicherheit der gewählten Therapie.

Die Einführung von Biologika (bDMARDs) zur Therapie von Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen verbesserte die Prognose der Patienten maßgeblich. Therapieerfolge treten zum Teil schnell ein und sind mitunter beeindruckend. Gleichzeitig ist es notwendig, unerwünschte und nicht vorhersehbare Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung zu erfassen. Zu diesem Zweck wurden, bald nach Einführung der Biologika, in mehreren Ländern Register etabliert, die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Medikamentengruppe außerhalb klinischer Studien dokumentieren sollten.

Das österreichische BioReg enthält inzwischen auch Daten zu den neuen (targeted synthetic)-DMARDs und Biosimilars (■ Tab. 1).

Dokumentation und Kontrolluntersuchungen

Bis Mai 2017 wurden Daten von insgesamt 2132 Patienten in BioReg integriert. 1157 der erfassten Patienten litten an Rheumatoider Arthritis (RA), 401 an Arthritis psoriatica (PsA) und 497 an Spondylitis ankylosans (SpA). Außerdem wurden Daten zu 77 Patienten mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen (SERE) dokumentiert.

Die Dokumentation erfolgt auf einem vierseitigen Papierfragebogen, der dann per Post an den zentralen Rechner gesandt wird. Der Zentralrechner ist, einer Auflage der österreichischen Datenschutzbehörde folgend, nicht mit dem Internet verbunden, um größtmögliche Datensicherheit zu gewährleisten. An einer Möglichkeit zur elektronischen Datenübermittlung, die Datensicherheit und

Anonymität sicherstellt und mit verschiedenen Dokumentationssystemen kompatibel ist, wird gearbeitet.

Kontrolluntersuchungen erfolgen alle sechs Monate mit einem Toleranzintervall von drei Monaten, wobei die Patienten dem rechnerischen Kontrolltermin zugeordnet werden, sollten die tatsächlichen Kontrolltermine nicht mit den geplanten Termin übereinstimmen. Dieser Umstand kann als eine Erklärung für die relativ großen Verluste zwischen Baseline und Kontrolluntersuchung 1 herangezogen werden; wesentlicher erscheint jedoch ein nachlassender „Dokumentationsenthusiasmus“ der teilnehmende Zentren an einer Untersuchung ohne regelmäßiges Monitoring. Die anlässlich der Visiten erfassten Parameter sind auf der Website www.bioreg.at frei zugänglich.

Tab. 1 Verteilung der Präparate in BioReg (Stand 31.05.2017)

	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 %

Daten zu sonstigen rheumatischen Erkrankungen (SERE)

Die Erfassung von Patienten mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen startete 2013. Die unter diesem Begriff zusammengefassten Erkrankungen sind in ■ Tab. 2 gelistet.

Mit Mai 2017 waren 77 Patienten mit SERE in BioReg erfasst. Sie waren zu 32 % Männer und zu 68 % Frauen, im Median waren sie 49 Jahre (18–77) alt. Eine positive Familienanamnese lag bei 6,5 % vor.

60 % der im BioReg erfassten SERE-Patienten zeigen Co-Morbiditäten – darunter 19 % mit einer kardiovaskulären Erkrankung und 13 % mit Depression.

¹ BioReg ist ein von pharmazeutischen Unternehmen unterstützter nicht auf Profit ausgerichteter Verein.

Tab. 2 Sonstige in BioReg erfasste rheumatische Erkrankungen (SERE)

Sonstige rheumatische Erkrankungen	n
CED	14
Adultes Still Syndrom	13
Polymyalgia rheumatica/Riesenzellarteriitis	10
Systemischer Lupus erythematoses	9
Juvenile chronische Arthritis	8
Prim. Sjögren Syndrom	6
Sklerodermie	5
ANCA pos. Vasculitis	5
Iridocyclitis	4
MCTD	2
M. Behcet	1
Gesamt	77

Validität des Registers

Das österreichische Register erwies sich im Vergleich zu den internationalen Registern in Bezug auf Krankheitsaktivität und Therapiesicherheit als valide [1].

■ **Abb. 1 und 2** zeigen die Patient Related Outcomes (PROs), die im Register dokumentiert werden, den Health Assessment Questionnaire (HAQ) [2] für SpA und SERE und den Bath Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) für SpA [3]. Zu beachten ist bei diesen Darstellungen, dass in BioReg vor allem Patienten eingeschlossen sind, die zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits Biologika erhielten.

Da mittlerweile die Anzahl der neu mit Biologika bzw. tsDMARDs behandelten Patienten bereits ausreichend groß geworden ist, wurden sie in einer Subgruppe zusammengefasst. Eine erste Analyse ergab, dass nach einem Jahr Therapiedauer keine Unterschiede zwischen neu behandelten und längere Zeit behandelten Patienten in Hinblick auf Tolerabilität und Effektivität festzustellen waren [1].

Tab. 3 Adverse Events (AEs) bei SpA-Patienten, kumuliert über 6 Jahre. (SAEs – Serious Adverse Events)

	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 Knochenerkrankungen	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

Abnahme der Zeit bis zur Diagnose einer SpA

Mit Mai 2017 waren 898 Patienten mit Spondylarthropathien – 497 mit Spondylitis ankylosans und 401 mit Arthritis psoriatica – in BioReg inkludiert. Die SpA-Patienten waren zu 66 % Männer und zu 34 % Frauen, im Median waren sie 44 Jahre (18–81) alt, bei einer Erkrankungsdauer von sechs Jahren. Damit zeigt das Register eine Abnahme der Zeit zur Diagnose [4], allerdings

Tab. 4 Tumoröse Neubildungen bei SpA-Patienten, kumuliert über 6 Jahre

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

noch immer die längste Latenzzeit zur Diagnose im Vergleich zu RA und PsA. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass bei SpA-Patienten NSAR gut wirksam sind und die Betroffenen daher längere Zeit nicht auf eine Diagnose drängen. Eine positive Familienanamnese lag bei 26 % der im BioReg erfassten SpA-Patienten vor.

47 % der im BioReg erfassten SpA-Patienten zeigen Co-Morbiditäten – darunter 8,5 % Uveitiden und auch in etwa gleicher Anzahl CEDs. 9 % zeigen kardiovaskuläre Erkrankungen, knapp 8 % Fettstoffwechselstörungen und 6 % Depressionen.

Behandlung der SpA

86 % der SpA-Patienten, also die überwiegende Mehrheit, wird mit einer Biologikum-Monotherapie behandelt. 6 % werden mit Biologikum+cDMARD behandelt, 5 % erhalten eine Kombination Biologikum+cDMARD +Glucocorticoid und 3 % der Patienten erhalten die Kombination Biologikum+Glucocorticoid.

Die Effektivität der Therapie lässt sich anhand des Verlaufes der PROs (Abb. 1 und 2) nachweisen. Für die SpA gilt, ganz ähnlich wie für die rheumatoide Arthritis, dass Therapiewechsel wesentlich häufiger wegen mangelhafter Response als wegen Unverträglichkeit durchgeführt werden (Abb. 3 und 4). Die Retentionsraten für die fünf TNF-Inhibitoren liegen zwischen 80 % und 55 % nach fünf Jahren, auch in Abhängigkeit vom Datum der Markteinführung und der Anzahl der Behandlungen.

Nebenwirkungen der Therapie bei SpA

Die im BioReg erfassten Nebenwirkungen entsprechen dem Bild, das aufgrund der Erfahrung mit Studien erwartet wird. Neue Signale wurden nicht gefunden.

Bei SpA-Patienten treten weniger Nebenwirkungen der Therapie auf als etwa bei den älteren – im Median 58 Jahre alten – Patienten mit rheu-

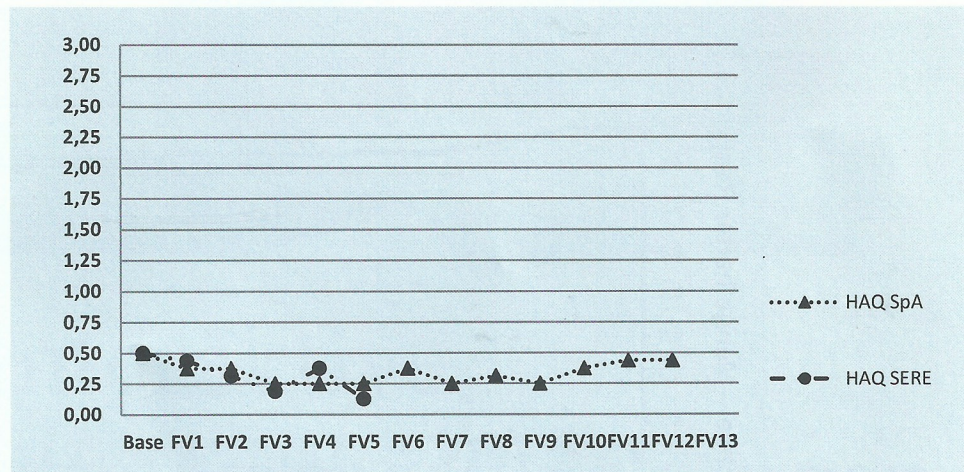


Abb. 1 ▲ Verlauf des HAQ (Health Assessment Questionnaire) bei SpA-Patienten und Patienten mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen (SERE)

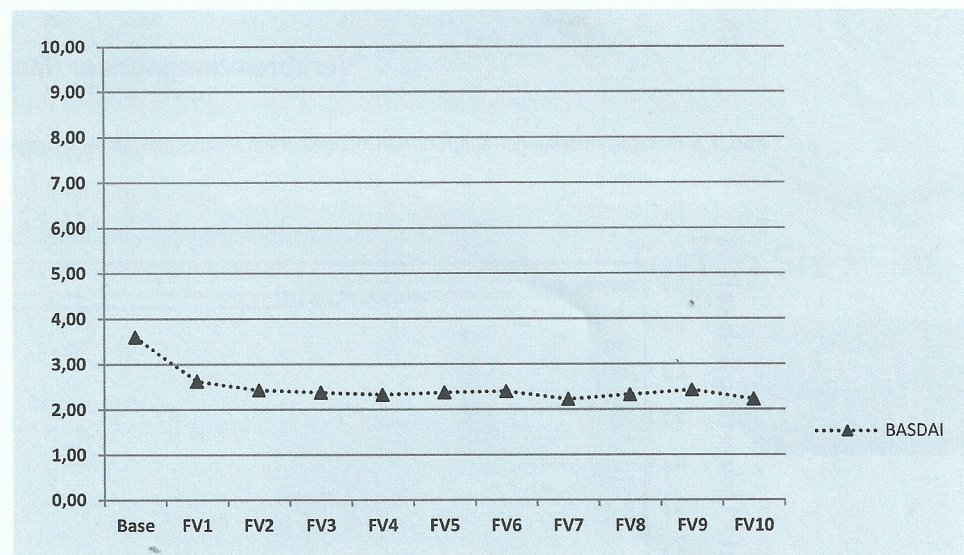
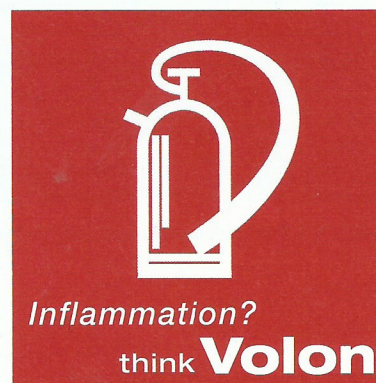


Abb. 2 ▲ Der Patient Reported Outcome zeigt sich auch anhand der erhobenen Daten zum BASDAI (Bath Spondylitis Disease Activity Index)

matoider Arthritis. Tab. 3 listet kumulativ alle berichteten Nebenwirkungen im Zeitraum von sechs Jahren auf. Tab. 4 beinhaltet die tumorösen Neubildungen. Tumore treten bei SpA Patienten in deutlich geringerer Zahl auf als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit internationalen Daten und mit der Diskussion, ob seronegative Spondylarthritiden nicht eine protektive Funktion gegenüber dem Auftreten von Neoplasmen haben könnten.



Fachkurzinformation siehe Seite 207

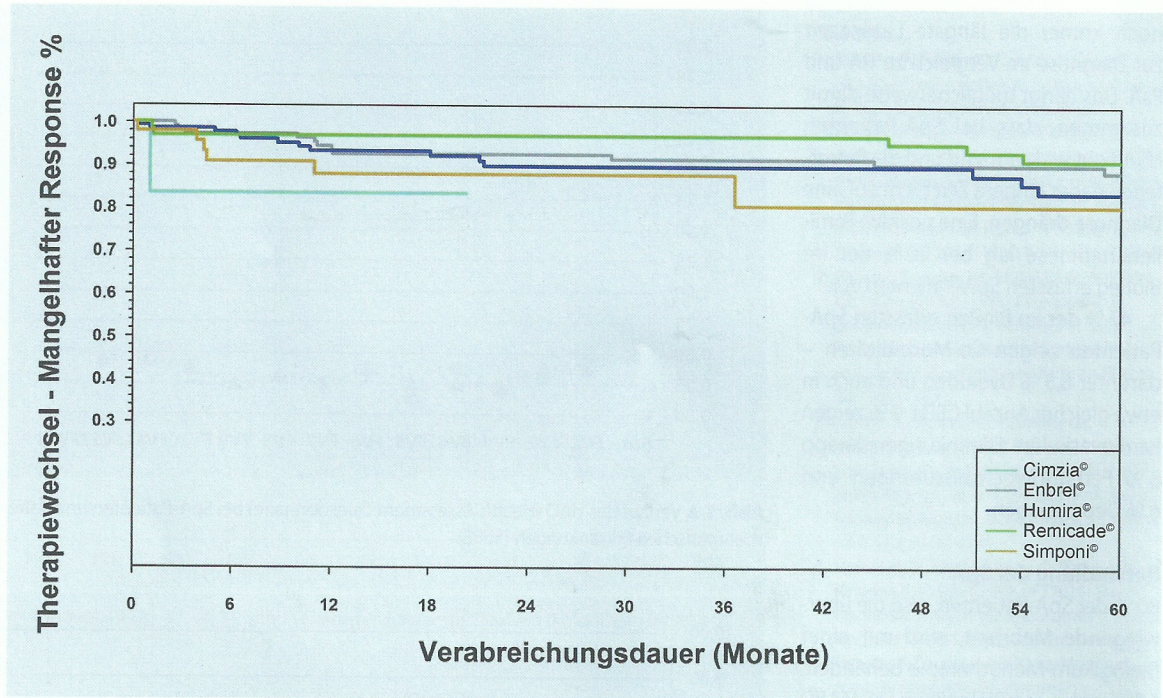


Abb. 3 ▲ Therapiemstellungen aufgrund von mangelhaftem Ansprechen auf die Therapie

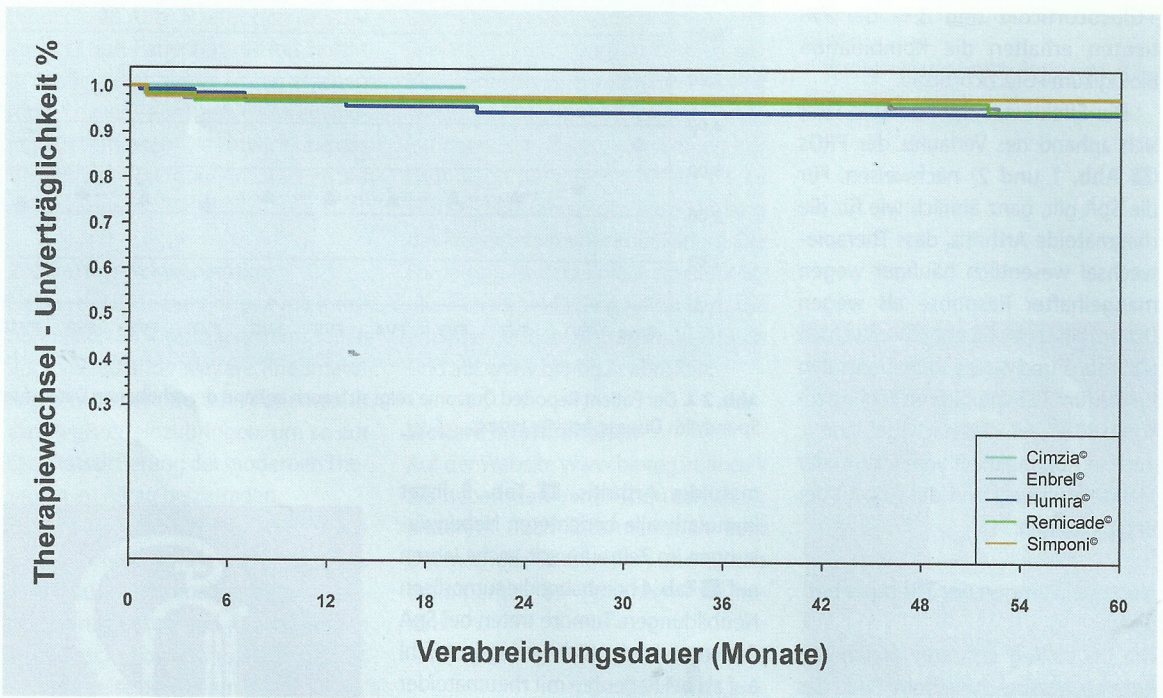


Abb. 4 ▲ Therapiemstellungen aufgrund von Unverträglichkeit

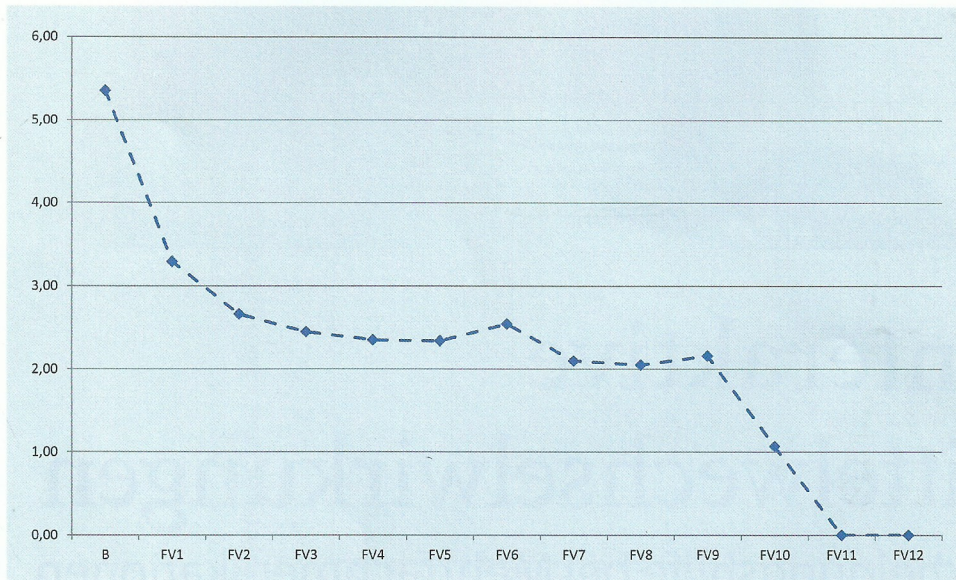


Abb. 5 ▲ BASDAI von 112 SpA-Patienten, die mit Eintritt ins Register zum ersten Mal ein Biologikum erhielten

Subgruppenanalyse

Die im BioReg erfassten Daten machen inzwischen auch Subgruppenanalysen möglich. ■ Abb. 5 zeigt den BASDAI von 112 SpA-Patienten, die mit Eintritt in das Register – oder maximal einen Monat davor – zum ersten Mal ein Biologikum erhielten. Die Entwicklung des BASDAI zeigt das gute Ansprechen auf die Therapie.

Zukünftige Schwerpunkte

Neben der Zusammenarbeit mit internationalen Biologika-Registern, sollen auch hierzulande weitere Rheumatologen motiviert werden, Patienten in das Register einzubringen, um so zur Qualitätssicherung der modernen Therapien im Alltag beizutragen.

Um die Qualität der erhobenen Daten kontinuierlich zu verbessern, sind Plausibilitätsanalysen sowie Subgruppenanalysen und Auswertungen von Verschreibungsmustern geplant und teilweise bereits umgesetzt.

Publikationen werden gefördert

BioReg ist auch an der wissenschaftlichen Aufarbeitung der gesammelten Daten interessiert. Zur Förderung der klinischen Forschung im Bereich der Biologika-Therapie unterstützt BioReg wissenschaftliche Projekte und Publikationen, die Daten von BioReg zur Grundlage haben, mit bis zu bis zu Euro 25.000 (abhängig vom Umfang des Projektes oder der Publikation). Die Förderung ist dabei nicht an eine Mitgliedschaft bei BioReg gebunden. Die entsprechenden Antragsmodalitäten sind auf www.bioreg.at abrufbar.

Weitere Informationen

Auf der Website www.bioreg.at finden Sie neben den Vereinsstatuten unter anderem auch Informationen zum Datenschutz, Datenreport und zu den dokumentierten Patienten-Parametern.

Dr. Burkhard Leeb,
Mag. Tanja Fabsits

Literatur

1. Rintelen B, Zwerina J, Herold M, Singer F, Hitzelhammer J, Halder W, Eichbauer-Sturm G, Puchner R, Stetter, M, Leeb BF (2016) 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* 17(1):358. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1207-4>
2. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP (1983) Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 26:1346–1353
3. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21(12):2286–2291
4. Herold M, Eichbauer-Sturm G, Puchner R, Rintelen B, Singer F, Leeb BF (2015) The diagnostic delay in spondyloarthritis is improving. *3rd World Congress on Controversies, Debates & Consensus in Bone, Muscle & Joint Diseases (BMJD)*, Montreal

rheuma plus 2018 · 17:197–202
<https://doi.org/10.1007/s12688-018-0221-z>
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2018

Inflammation?
think **Volon**

Fachkurzinformation siehe Seite 207