

Das österreichische „BioReg“ macht Metaanalysen möglich

Expertenbericht. Während kontrollierte Studien vor allem Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit von Präparaten unter bestimmten Bedingungen bei einer ausgewählten Patienten-Subgruppe liefern, können Register Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten unter Alltagsbedingungen generieren. Registerdaten sind daher eine wertvolle Ergänzung von Studiendaten – beide zusammen ermöglichen klarere Rückschlüsse auf die klinische Anwendbarkeit von Substanzen.



Durch BioReg wird ersichtlich: Die Einführung der Biologika hat sich positiv auf die Arbeitsfähigkeit ausgewirkt.

© Deyan Georgiev / stock.adobe.com

Von Burkhard Leeb und Tanja Fabsits

Das „Biologikaregister für entzündlich rheumatische Erkrankungen e. V.“, kurz *BioReg*, wurde 2009 ins Leben gerufen. Mit der Datenaufnahme wurde 2010 begonnen. Ziel des Registers ist es, Informationen über Patienten unter Biologikatherapie bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zu sammeln. Besonders Augenmerk gilt dabei der Sicherheit, der Verträglichkeit und der Effektivität der Behandlung sowie dem Verhalten von Komorbiditäten unter Therapie.

Darüber hinaus erfasst das Register auch sozioökonomische Daten wie Arbeitsfähigkeit, Berentung, Behinderungsgrad, Anzahl der Operationen, Inanspruchnahme von physikalischer Therapie etc. Kürzlich wurde zudem beschlossen als Grund einer Therapieänderung auch Entscheidungen der Sozialversicherungen (wie etwa Kostenerstattung nur für ein billigeres Biosimilar) zu dokumentieren.

Österreichweite Datenerfassung

An der Datenerfassung beteiligen sich mittlerweile 25 Zentren aus ganz Österreich. Kontrolluntersuchungen erfolgen alle sechs Monate, mit einem Toleranzintervall von drei Monaten. Die anlässlich der Visiten erfassten Parameter sind auf der Website www.bioreg.at einzusehen.

Mit Ende Mai 2017 waren insgesamt 2.132 Patienten in der Datenbank erfasst, davon 1.157 Patienten mit der Diagnose rheumatoide Arthritis (RA), 497 mit Spondylitis ankylosans (SpA), 401 mit Arthritis psoriatica (PsA). Deskriptiv erfasst wurden außerdem 77 Patienten mit sonstigen rheumatischen Erkrankungen, bei denen Biologika zum Einsatz kommen. Als sonstige rheumatische Erkrankungen (SERE) werden, in absteigender Häufigkeit, dabei gelistet, wie beispielsweise die chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Da die Daten-liefernden Zentren nicht nur unterschiedlich groß sind,

sondern sich auch bei der Meldung der Daten (etwa zur Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen, Komorbiditäten etc.) zwischen den Zentren Unterschiede zeigen, könnte ein zukünftiges, langfristiges Ziel des Biologika-Registers auch sein, zur Standardisierung und Vergleichbarkeit der heimischen rheumatologischen Kontrolluntersuchungen beizutragen.

Vergleichsweise früher

Einsatz von Biologika in Österreich
Ein Vergleich des BioReg mit dem deutschen RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie)-Register zeigt eine ähnliche Datenlage: Die Verteilung und Rangliste der eingesetzten Biologika sind in beiden Ländern sehr ähnlich. Im Gegensatz zu England oder Italien können hierzulande (wie auch in Deutschland) Patienten schon mit vergleichsweise niedriger Krankheitsaktivität (bei RA ab einem DAS28 > 3,2) auf Biologika eingestellt werden. Verglichen mit ihren europäischen Kollegen beginnen heimische Rheumatologen eine biologische (b)DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug)-Therapie bereits bei RA Patienten mit moderater Krankheitsaktivität (DAS28 4,43). Dadurch sind gute Ansprechraten und hohe Remissionsraten (von mehr als 50 % DAS28-Remission und etwa 30 % RADAI-5 Remission) zu erzielen.

Alter, Gewicht und Komorbiditäten

Sowohl klinische Studien als auch Registerdaten zum Einsatz von Biologika zeigen übereinstimmend, dass die Patienten – gemessen an den Aktivitätsparametern (DAS28, CDAI, HAQ, RADAI5) – von der Gabe von Biologika bei moderater Krankheitsaktivität profitieren. Kann der Behinderungsgrad der Patienten mit Hilfe einer Biologikatherapie gering gehalten werden, ist das auch für den Erhalt der Berufsfähigkeit von Vorteil.

Die zur Baseline erfassten 1.157 Patienten mit rheumatoider Arthritis sind im Mittel zum Zeitpunkt des

Einschlusses in das Register 58 Jahre alt, zu etwa zwei Dritteln Rheumafaktor positiv und zu 73 Prozent weiblich – eine durchaus repräsentative Population für die rheumatoide Arthritis. Die Patienten sind mäßig übergewichtig. Der Krankheitsbeginn der rheumatoiden Arthritis liegt im Median bei 47 Jahren. Die Diagnose wird im Median mit 49 Jahren gestellt.

Komorbiditäten sind bei 61 Prozent der RA-Patienten bei Einschluss ins Register dokumentiert. Kardiovaskuläre Komorbiditäten werden mit 25 Prozent angegeben, Fettstoffwechselstörungen mit 14,3 Prozent, Depression mit 8,6 Prozent. Narrativ erwähnt werden von den Prüfarzten 43,1 Prozent „andere Komorbiditäten“. Die Osteoporose als Komorbidität ist im Register noch unterrepräsentiert, da sie erst seit kurzem einfach anzukreuzen und davor gesondert schriftlich aufgenommen werden musste. Immerhin vier Prozent der RA-Patienten geben eine Tuberkulose in der Anamnese an. Das sollte vor allem bei der Therapie mit TNF-Blockern, die bekanntlich eine Re-Aktivierung der Tuberkulose bedingen können, berücksichtigt werden.

Jeder vierte erhält Biologika

Es ist davon auszugehen, dass die ins Register aufgenommenen Patienten für österreichische Verhältnisse optimal behandelt werden. Gemessen an den öffentlichen Ausgaben für Biologika (in rheumatologischen, gastroenterologischen und dermatologischen Indikationen für Biologika rund 200.000.000 Euro pro Jahr), ist die Annahme gut begründet, dass in BioReg etwas mehr als zehn Prozent aller hierzulande mit Biologika behandelten Patienten dokumentiert sind. Davon ausgehend wiederum kann eine Rate von etwa 25 Prozent mit Biologika behandelten Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen angenommen werden.

Die Einführung der Biologika hat sich positiv auf die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen ausgewirkt und auch die Krankenstandstage reduziert.

Der Gesundheitszustand wird bei Baseline von den Patienten mit einem Median von 3 angegeben (0=sehr gut; 10=sehr schlecht). Aus den derzeit vorliegenden Daten ist zu sagen, dass Patienten-Supportprogramme nicht wirklich angenommen werden.

Gesamtnebenwirkungsrate von 26 %

Die Krankheitsaktivität bei Baseline ist insgesamt niedrig, was wohl auch dadurch bedingt ist, dass bereits behandelte Patienten in das BioReg eingeschlossen werden und dass die Patienten, die neu mit Biologika behandelt werden, durchschnittlich nur eine moderate Krankheitsaktivität zeigen.

Unerwünschte Ereignisse zeigen sich, übereinstimmend mit anderen Registern, vor allem in Form von Infektionen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es zeigt sich eine Gesamtnebenwirkungsrate von 26,37 pro 100 Patientenjahre. Bei Malignomen gibt es keine überproportionalen Häufungen bestimmter Tumortypen.

Datenlage bei Folgevisiten

Bei Folgevisite zehn sind noch 154 Patienten erfasst. Einerseits haben noch nicht alle Patienten Folgevisite zehn erreicht, andererseits kommt es bereits zwischen Baseline und Folgevisite eins zum größten „Verlust“. Zudem lassen manche Patienten auch einzelne Folgevisiten entfallen.

Die Patienten sprechen gut auf die Therapie an. Nur mehr wenige Patienten lassen sich nicht zufriedenstellend behandeln. Auch bei Folgevisite zehn kommt es immer wieder zu Veränderungen der Therapie. Etwa 30 Prozent der Patienten erhalten von Kontrolle zu Kontrolle eine neue Therapie.

Die Behandlung ist also nicht statisch und wird der kontinuierlichen Erkrankung und etwaigen Komorbiditäten angepasst. Bei 16,9 Prozent der Patienten werden auch die eingesetzten Biologika geändert. Auch zu diesem Zeitpunkt werden noch Biologika abgesetzt, gelegentlich auch geplant – aus Effektivitäts-

gründen oder aufgrund einer bevorstehenden Operation.

Analysen hinsichtlich der Therapiedauer mit einzelnen Präparaten ergaben vergleichbare Resultate im BioReg und internationalen Registern. Hervorzuheben ist, dass Unverträglichkeit in wesentlich geringerem Ausmaß der Grund für eine Therapieänderung darstellt als ungenügende Wirksamkeit.

Einen Unterschied zu Daten aus dem deutschen RABBIT-Register stellt die hohe Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form von Infektionen bei den heimischen Patienten dar. Dieser Unterschied kann allerdings zumindest teilweise durch die höhere Frequenz von Krankenhausaufnahmen hierzulande erklärt werden.

Bei Folgevisite zehn erhält nur mehr etwa ein Drittel der Patienten Glukokortikoide. Die überwiegende Anzahl der Patienten erhält dabei eine niedrige Dosierung von 4 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent täglich zusätzlich zu ihrem Biologikum. NSAR werden weiter bei Bedarf verabreicht. Die Anzahl der Operationen ist, im Vergleich zu früher, deutlich zurückgegangen.

Die Anzahl der Patienten, die Physio- und/oder Ergotherapie in Anspruch nehmen ist sicher verbesserungsbedürftig und liegt bei Folgevisite zehn bei nur 9,7 Prozent, was offenbar auch durch nicht immer vorhandene Verfügbarkeit und mangelnde Awareness bedingt ist.

Nächste Schritte

Eine Zusammenarbeit mit Registern anderer Länder wird ausdrücklich angestrebt. Als nächste Schritte plant BioReg an der weiteren Verbesserung der Datenqualität, vor allem durch regelmäßige Plausibilitätsanalysen, zu arbeiten. Darüber hinaus sind detaillierte Untersuchungen über verschiedene Subgruppen und auch Verschreibungsstrategien geplant und zum Teil schon initiiert.

Insgesamt ist BioReg an der wissenschaftlichen Aufarbeitung der gesammelten Daten überaus interessiert. Zu diesem Zweck, und um die klinische Forschung im Bereich der Biologika-Therapie zu fördern, stellt BioReg daher 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 25.000 Euro zur Verfügung. Die Teilnahme ist dabei nicht an eine Mitgliedschaft bei BioReg gebunden. Die entsprechenden Antragsmodalitäten sind auf www.bioreg.at abrufbar. ■

Dr. Burkhard Leeb, der korrespondierende Autor, ist Vorstand der II. Medizinischen Abteilung NÖ Zentrum für Rheumatologie, Landeskrankenhaus Stockerau.

Der ungekürzte Originalartikel „Biologika-Therapie bei rheumatoider Arthritis in Österreich“ inklusive Literaturangaben ist erschienen in „rheuma plus“ 2/2018, DOI <https://doi.org/10.1007/s12688-018-0157-3>, © Springer Verlag