

## Register und Versorgungsforschung

# Zur Relevanz von Real-World-Daten bei der Behandlung von Psoriasispatienten

Arnd Jacobi, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## Zusammenfassung

Real-World-Daten basieren auf den Therapieentscheidungen der täglichen Praxis und dem Patientenverhalten unter Alltagsbedingungen. Dadurch können wichtige Erkenntnisse über den Einfluss von Faktoren gewonnen werden, die in klinischen randomisierten Studien nicht erfasst werden.

**Schlüsselwörter:** Psoriasis, Versorgungsforschung, Real-World-Daten, Register

## Abstract

Real world evidence is based on the therapeutic decisions of the daily practice and the patients' behaviour under everyday life conditions. Thus, important findings can be obtained concerning factors which are not captured in clinical randomized trials.

**Key words:** psoriasis, research of patient-centred care, real world evidence, registry

Etwa 14 Millionen Menschen in Europa leiden an Psoriasis<sup>1</sup> und damit an einer Erkrankung, die tiefgreifende Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Allein in Deutschland sind schätzungsweise zwei Millionen Menschen aufgrund einer Psoriasis in ärztlicher Behandlung<sup>2</sup>. Viele von ihnen sind enormen körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen ausgesetzt, einschließlich der mit den Hautveränderungen einhergehenden Stigmatisierung. Des Weiteren ist die Psoriasis mit Komorbidität assoziiert, wie dem metabolischem Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen und Entzündungskrankheiten, zum Beispiel rheumatoider Arthritis<sup>3-5</sup>.

2010 haben Kimball et al. das Konzept der lebenslang kumulierenden Belastungen

(Cumulative Life Course Impairment, CLCI) entwickelt. Es beschreibt, wie sich die Beeinträchtigungen im Laufe des Lebens aufsummieren<sup>6</sup> (vgl. Hintergrundinfo: Cumulative Life Course Impairment). Demnach ist die mögliche Folge der Erkrankung und der damit einhergehenden Komorbidität, dass einige Betroffene ihr „Lebenspotenzial“ nicht voll ausschöpfen können<sup>6</sup>. Neben persönlichen Faktoren, den Bewältigungsmechanismen und dem sozialen Rückhalt beeinflusst insbesondere die Therapie der Psoriasis das CLCI<sup>7</sup>.

## Kriterien für den Therapieerfolg

Hauptziele der Psoriasisstherapie sind die Verbesserung der kutanen und extrakutanen

Symptome sowie der Lebensqualität. Eine effektive Therapie zielt zunächst auf die Abheilung der Hauterscheinungen bei Psoriasis, berücksichtigt aber gleichzeitig die Komorbidität. Zur Bestimmung des Therapieerfolgs stehen verschiedene Parameter zur Verfügung. Gängige Scores, die häufig in Studien eingesetzt werden, sind zum Beispiel der PASI, der PGA und der DLQI (vgl. Hintergrundinfo: Scores zur Bestimmung des Therapieerfolgs).

Der Therapieerfolg hängt bei chronischen Erkrankungen wie der Psoriasis – außer von einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie – im Wesentlichen von der Adhärenz ab (vgl. Hintergrundinfo: Compliance, Adhärenz und Therapieverweildauer). Typischerweise ist die Adhärenz bei chronischen Erkrankungen geringer als bei der Behandlung akuter Ereignisse<sup>12</sup>.

Bereits 2003 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in einer Publikation zur Relevanz der Adhärenz bei chronischen Erkrankungen eindrücklich auf deren Bedeutung für die Gesundheit der Betroffenen hingewiesen – sowie auf die bei fehlender Adhärenz entstehenden Kosten im Gesundheitswesen<sup>13</sup>. Greift eine Therapie nicht, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob dies auf eine fehlende Wirksamkeit der verordneten Substanz oder auf Adhärenzprobleme zurückzuführen ist. Erkenntnisse darüber, welche Faktoren die Adhärenz beeinflussen und wie diese weiter verbessert werden kann, sind somit unabdingbar, um die Behandlung effizient planen zu können.

Die Adhärenz zu einer Therapie hängt maßgeblich davon ab, wie gut ein Patient über seine Therapie aufgeklärt ist, zum Beispiel, ob er weiß, welche Wirkung er nach welcher Zeit erwarten kann und auf welche Nebenwirkungen er sich einzustellen hat.

**Hintergrundinfo: Cumulative Life Course Impairment**

Das Konzept der lebenslang kumulierenden Belastungen (**Cumulative Life Course Impairment, CLCI**) umfasst die unterschiedlichen Auswirkungen der Psoriasis auf den Lebensverlauf des Patienten<sup>6</sup>. Es resultiert aus der Belastung durch Stigmatisierung und den körperlichen und psychischen Begleiterkrankungen auf der einen Seite und aus den Bewältigungsstrategien und äußeren Faktoren, wie der Unterstützung durch Familie und Freunde, auf der anderen Seite.

Daher kann bei Patienten mit ineffektiven Bewältigungsstrategien und eingeschränkter sozialer Unterstützung, selbst bei geringer Krankheitsbelastung, eine vergleichsweise höhere Beeinträchtigung vorliegen als bei Patienten mit hoher Krankheitsbelastung, aber effektiven Bewältigungsstrategien und ausgeprägter sozialer Unterstützung. Prinzipiell sind Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis und Patienten, bei denen die Psoriasis bereits im Kindes- und Jugendalter auftritt, besonders anfällig für lebenslang kumulierende Belastungen.

Darüber hinaus muss der Patient – insbesondere bei komplexeren Therapien – verstanden haben, wie die Behandlung wirkt.

Außerdem stellt auch die Behandlung selbst den Patienten immer wieder vor die Herausforderung, eine korrekte Durchführung mit seinem Alltag in Einklang zu bringen, etwa, den richtigen Therapiezeitpunkt nicht zu verpassen.

In randomisierten klinischen Studien ist die Kontaktzeit zwischen Arzt und Patient

meist erheblich länger als bei einem „normalen“ Arztbesuch, die Frequenz der einzelnen Studienvisiten ist höher als im Praxisalltag und der Patient wird gegebenenfalls sogar durch Erinnerungstools (z. B. „personal digital assistants“) an die korrekte Einnahme der Studienmedikation erinnert. Somit zielt eine klinische Studie primär darauf ab, alle Grundlagen für eine ideale Adhärenz zu erzeugen. Randomisierte klinische Studien sind daher nur bedingt geeignet, um die Aus-

**Hintergrundinfo: Compliance, Adhärenz und Therapieverweildauer**

Der früher gebräuchliche Begriff der **Compliance** (Therapietreue) spiegelt lediglich wider, ob der Patient den Anordnungen des Arztes nachkommt.

Heute wird vermehrt der Begriff der **Adhärenz** verwendet. Darunter versteht man eine aktive Kooperation von Arzt und Patient über die Compliance hinaus. Das therapeutische Vorgehen wird gemeinsam besprochen und mit Zustimmung des Patienten festgelegt, also unter Berücksichtigung der von ihm geäußerten Bedürfnisse. Beeinflusst wird die Adhärenz unter anderem von dem Arzt-Patienten-Gespräch über die Krankheit und ihre Therapieoptionen, von der Handhabung der Therapie sowie von ihrer Verträglichkeit.

Adhärenz gehört zu den Parametern, die die **Therapieverweildauer** beeinflussen. Mit der Dauer der Behandlung nimmt die Adhärenz häufig ab. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen liegt sie selbst unter den besonderen Bedingungen einer klinischen Studie nur zwischen 43 und 78 Prozent<sup>12</sup>. Einen „Goldstandard“, wie die Adhärenz gemessen werden kann, gibt es nicht. Eingesetzt werden sowohl subjektive Scores wie Patientenfragebögen als auch objektive Methoden wie der Abgleich mit der Zahl der Rezeptierungen. Fehlerquellen sind allerdings selbst hier nicht sicher auszuschließen, denn ein nicht-adhärenter Patient löst das Rezept möglicherweise nicht ein, oder er holt das Medikament zwar in der Apotheke, wendet es aber nicht an.

wirkung von guter beziehungsweise mangelnder Adhärenz auf eine bestimmte Behandlung zu prüfen.

**Hintergrundinfo: Scores zur Bestimmung des Therapieerfolgs**

Das Ausmaß der Krankheitslast bei Psoriasis ist oft sehr schwerwiegend, aber auch individuell unterschiedlich. Zur „objektiven“ Bestimmung des Hautbefundes werden heutzutage klinische Scores wie der PASI und der PGA verwendet.

Der **Psoriasis Area and Severity Index (PASI)** wird weltweit am häufigsten eingesetzt und berücksichtigt die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche jeweils für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine. Die Ausprägung jedes Symptoms kann zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) liegen, die betroffene Körperoberfläche zwischen 0 (0 %) und 6 (90 bis 100 %). Die verschiedenen Körperflächen werden dann verschieden gewichtet ( $\times 0,1 =$  Kopf,  $\times 0,2 =$  Arme,  $\times 0,3 =$  Rumpf,  $\times 0,4 =$  Beine). Zusammenaddiert können somit Werte zwischen 0 und maximal 72 resultieren, wobei bereits Werte über 10 eine mittelschwere bis schwere Psoriasis darstellen.

Die globale Einschätzung des Arztes, erfasst mittels **Physician's Global Assessment (PGA)**, wird in klinischen Studien oft zusätzlich zum PASI erhoben, um die Schwere der Erkrankung zu definieren. Beurteilt werden dabei die Induration, die Schuppung sowie die Rötung der psoriatischen Läsionen auf einer Skala von 0 („klares Hautbild“) bis 6 („schwere Psoriasis“)<sup>9</sup>.

Es gibt allerdings auch Ausnahmen, bei denen trotz eines Befalls der Körperoberfläche (**Body Surface Area, BSA**)  $\leq 10$  und PASI  $\leq 10$  eine Behandlung wie bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis gerechtfertigt sein kann, zum Beispiel bei Manifestationen an sichtbaren Bereichen, an Genitalien oder an Hand- und Fußsohlen etc.<sup>9</sup>.

Zusätzlich zu den „objektiven“ Scores können „subjektive“ Scores für die krankheitsspezifische Lebensqualität eingesetzt werden. Im Rahmen der **Patient Reported Outcomes (PRO)** werden die Bedürfnisse des Patienten zunehmend erfasst und berücksichtigt<sup>10</sup>. So erlaubt der **Dermatologische Lebensqualitäts-Index (DLQI)** Rückschlüsse auf den Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität<sup>11</sup>. In zehn Fragen werden der Hautbefund, die psychische Beeinträchtigung der Einschränkung beim Verrichten alltäglicher Arbeiten, die Auswirkungen auf die sozialen Kontakte, auf die Freizeitaktivitäten und auf die berufliche Tätigkeit sowie die Einflüsse auf das Privatleben und die Partnerschaft erfragt. Je nach Beeinträchtigung können bis zu drei Punkte gegeben werden. Die Ergebnisse liegen somit in einem Bereich zwischen 0 und 30. Bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis liegt der DLQI über 10.

	Randomisierte klinische Studien (RCT)	Nicht-interventionelle Studien (NIS)
Zielsetzung	Möglichst objektiver wissenschaftlicher Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels oder einer Therapie, in der Regel vor der Zulassung	Untersuchung bestimmter Aspekte, z. B. Sicherheit, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofil eines zugelassenen Arzneimittels bei Anwendung unter Alltagsbedingungen
Bedingungen und Vorgaben	Strenges Einhalten des Prüfplans  Umfangreiche Ein- und Ausschlusskriterien  Genehmigung durch die Behörden und positive Bewertung durch die Ethikkommission obligatorisch	Keine Vorgaben außerhalb der ärztlichen Praxis und Einhalten des Beobachtungsplans  Wenige Ein- und Ausschlusskriterien  Kein spezielles Genehmigungsverfahren (lediglich Meldung bei den Behörden und Beratung durch eine Ethikkommission vor Studienbeginn)
Studiendesign	In der Regel Vergleich eines neuen Medikaments mit der Standardtherapie  Prospektiv, randomisiert und verblindet	Prospektive oder retrospektive Beobachtung der Therapie, ggf. mit Vergleich mehrerer Wirkstoffe, Therapien, Dosierungen etc.  Keine Verblindung oder Randomisierung
Vergleichspräparat	Ja, ggf. auch mit Placebo	Möglich, aber nicht zwingend
Studienumfang	Bis zu mehrere hundert oder tausende Teilnehmer  Oft geringe Anzahl von Studienzentren	Patientenkollektiv mit bis zu mehreren zehntausend Patienten (z. B. Register)  Sehr viele Studienzentren
Patientenkollektiv	Laut den Vorgaben des Prüfplans beschränkt	Sehr breit, heterogen

Tab. 1: Vergleich von randomisierten klinischen Studien und nicht-interventionellen Studien (erstellt nach<sup>14-16,32</sup>).

### Real-World-Daten ergänzen randomisierte klinische Studien

Badura hat bereits 2001 drei Säulen der Gesundheitsforschung unterschieden, die sich im Idealfall ergänzen: die medizinische Grundlagenforschung, die klinische Forschung unter kontrollierten Bedingungen und die Versorgungsforschung mit den Real-World-Daten<sup>14</sup> (Abb. 1).

Real-World-Daten (real world evidence, RWE) spiegeln die Versorgungsrealität unter Alltagsbedingungen wider. Typische Beispiele solcher nicht-interventionellen Studien sind Beobachtungsstudien, Public-Health-Forschung, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie und Patientenregister<sup>15,16</sup>.

Im Gegensatz zu randomisierten klinischen Studien (RCTs) wird die Therapiewahl in Versorgungsstudien nicht nach dem Zufallsprinzip vorgenommen, sondern hängt von der individuellen Entscheidung des Arztes ab<sup>15</sup>.

Ein weiterer wichtiger Unterschied ist, dass in Registerstudien keine formelle Patientenvorselektion stattfindet<sup>15,16</sup> (Tab. 1). Einerseits sind Vergleiche der verschiedenen Arme in Versorgungsstudien daher wesentlich anfälliger für Verzerrungen als in randomisierten klinischen Studien. Aufgrund der nicht vorhandenen Randomisie-

rung ist auch die Aussagekraft, was den Vergleich von Substanzen angeht, limitiert. So gibt es außer gar nicht identifizierten Störgrößen weitere Variablen, die die Ergebnisse beeinflussen können, zum Beispiel unterschiedliche Dosisanpassungen, Beobachtungszeiten, Gruppengrößen, Vorbehandlungen, Begleiterkrankungen, Komedikationen oder das Setting der Verabreichung (Klinik versus zu Hause). Diese Einschränkung gilt umso mehr für den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Register, da hier zusätzlich noch jeweils unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien hinzukommen können.

Andererseits ist es gerade der Vorteil von Versorgungsstudien, dass die gewonnenen Daten auf dem realen Versorgungsverhalten beruhen. Dieses wiederum basiert auf den Therapieentscheidungen der täglichen Praxis und dem Patientenverhalten unter Alltagsbedingungen. Dadurch können wichtige Erkenntnisse über den Einfluss von Altersunterschieden, verschiedenen Komedikationen, unterschiedlichen Begleiterkrankungen oder der Adhärenz bei langfristiger Medikation generiert werden, die im Studiendesign vorausgegangener randomisierter klinischer Studien nicht erfasst wurden. So hat eine Auswertung des Deutschen Rheu-

maregisters RABBIT ergeben, dass nur etwa ein Drittel der in RABBIT mit biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) behandelten Patienten die Einschlusskriterien entsprechender Zulassungsstudien erfüllt hätte<sup>17</sup>. Studien zu den Arzneimittelwirkungen unter Alltagsbedingungen sind daher unerlässlich.

### Psoriasis-Register

Eines der größten dermatologischen Registerprojekte in Deutschland ist das Psoriasis-Register PsoBest<sup>18</sup>. Bisher sind 5.273 Patienten in das Register aufgenommen (Stand: 6.9.2016). Es erfasst Daten von Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA), die erstmals auf eine Systemtherapie inklusive Biologika eingestellt werden. Ziel des Registers ist, Langzeitdaten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der in Deutschland verfügbaren Biologika und anderen Systemtherapeutika zu erhalten. Jeder in das Register aufgenommene Patient soll ungeachtet der jeweils folgenden Therapie mindestens zehn Jahre lang in regelmäßigen Abständen von seinem behandelnden Arzt nachuntersucht werden. Die Ergebnisse werden an PsoBest übermittelt. PsoBest wird vom Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie

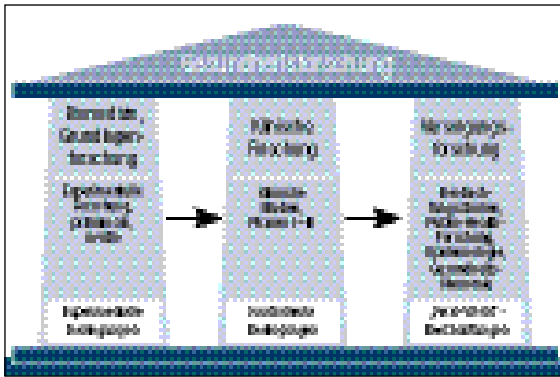
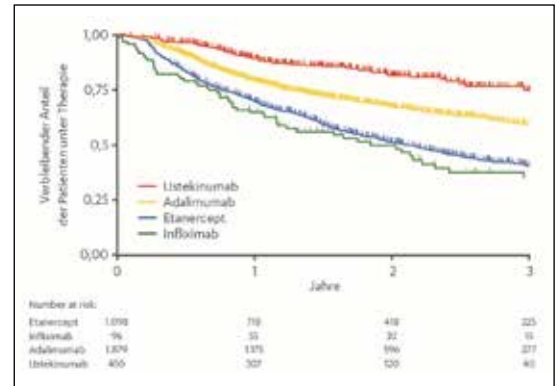


Abb. 1: Die drei Säulen der Gesundheitsforschung (modifiziert nach<sup>14</sup>).

Abb. 2: Rohdaten der berechneten Therapieerweildauer bei Psoriasispatienten unter erstmaliger Therapie mit Biologika. Dargestellt sind die aufgeschlüsselten Daten (modifiziert nach<sup>21</sup>).



(CVderm), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) mit Unterstützung von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen geführt.

Die zusammengefassten Daten für Deutschland werden dem europäischen Register PSONET (European surveillance network to monitor the long term effectiveness and safety of systematic agents in the treatment of psoriasis) mitgeteilt. Dort werden die aus allen Teilnehmerländern gesammelten Daten analysiert, sodass auf einen noch größeren Pool von Daten zurückgegriffen und eine Vielzahl von Variablen ausgewertet werden kann. Je länger die Beobachtungsdauer und je größer der Patientenpool, desto eher fallen auch seltenste Nebenwirkungen auf. Derzeit sind außer Deutschland unter anderem Großbritannien und Irland (BADBIR), Schweden (PsoReg), Dänemark (DERMBIO), Österreich (PsoRA) und Italien (PsoCare) in dem Register vertreten. Bislang sind die Vergleichsmöglichkeiten der in den verschiedenen Ländern erhobenen Daten dadurch eingeschränkt, dass die Register verschiedene Parameter unterschiedlich genau erfassen und nicht für alle Länder dieselben Ein- und Ausschlusskriterien bestehen (vgl. hierzu auch Lit. Nr. 19).

Darüber hinaus gibt es weitere Register, z. B. PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry)<sup>20</sup>. Bei PSOLAR handelt es sich um eine internationale beobachtende Längsschnittstudie mit 266 eingeschlossenen Zentren (Stand: August 2011) einschließlich USA und Kanada zur Sicherheit und klinischen Wirksamkeit verschiedener Biologika und konventioneller systemischer Behandlungen bei Psoriasispatienten\*.

Im Folgenden werden Beispiele für Ergebnisse aus Registerstudien vorgestellt, um die Bedeutung von unter Alltagsbedingungen erhobenen Daten für die Versorgung von Psoriasispatienten zu illustrieren.

### Daten zur Therapieerweildauer

Informationen über die Therapieerweildauer sind gerade bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der Psoriasis von Bedeutung, weil diese Patienten über einen möglichst langen Zeitraum eine effektive Behandlung benötigen. Die Therapieerweildauer ist somit ein wichtiger Parameter, der in Registerstudien ermittelt werden kann.

Eine sehr umfangreiche Zwischenauswertung der Therapieerweildauer fußt auf dem BADBIR-Register (British Association of Dermatologists Biologic Interventions-Register)<sup>21</sup>. Eingeschlossen waren 3.523 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis, die zum ersten Mal mit einem Biologikum behandelt und für mindestens ein halbes Jahr nachbeobachtet wurden. 53 Prozent erhielten Adalimumab, 31 Prozent Etanercept, 13 Prozent Ustekinumab und 3 Prozent Infliximab. Insgesamt sank die berechnete Rate der Therapieerweildauer von 77 Prozent im ersten auf 53 Prozent im dritten Jahr\*\*. Bezogen auf die einzelnen Substanzen ergab die Kaplan-Meier Analyse der Therapieerweildauer im ersten Jahr folgende Raten: 89 Prozent für Ustekinumab, 79 Prozent für Adalimumab, 70 Prozent für Etanercept und 65 Prozent für Infliximab (Abb. 2). Die im Vergleich tendenziell längere Therapieerweildauer von Ustekinumab bei nicht mit Biologika vorbehandelten Patienten wurde auch in anderen Registern gefunden. Die Abfolge der anderen Biologika variierte zum Teil<sup>23-25</sup>.

### Was beeinflusst die Therapieerweildauer?

Bei einer auf Patientenangaben beruhenden Studie zur Non-Adhärenz bei selbst-injizierten TNF-alpha-Inhibitoren für Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde festgestellt, dass 27 Prozent der Patienten mindestens einmal in den ersten sechs Monaten der Therapie das Medikament nicht zum vorgesehenen Termin genommen hatten. Dies konnte nach sechs Monaten Therapie maßgeblich mit niedrigeren Ansprechraten assoziiert werden<sup>26</sup>. Mangelnde Einnahme-Adhärenz scheint demnach wesentlich zu einem Verlust der Wirksamkeit von Biologika-Therapien beitragen zu können.

Die Adhärenz wird auch davon beeinflusst, ob der Patient selbst die Injektion durchführt, oder ob er sie vom Arzt erhält. Als weitere Faktoren, welche die Adhärenz und die Therapieerweildauer beeinflussen können, werden diskutiert: die Wirksamkeit, die Immunogenität (Rate an Antikörpern gegen das Präparat), die Häufigkeit und das Ausmaß unerwünschter Ereignisse, die an das Körpergewicht adaptierte Dosierung sowie das Applikationsintervall<sup>21,23,27</sup>.

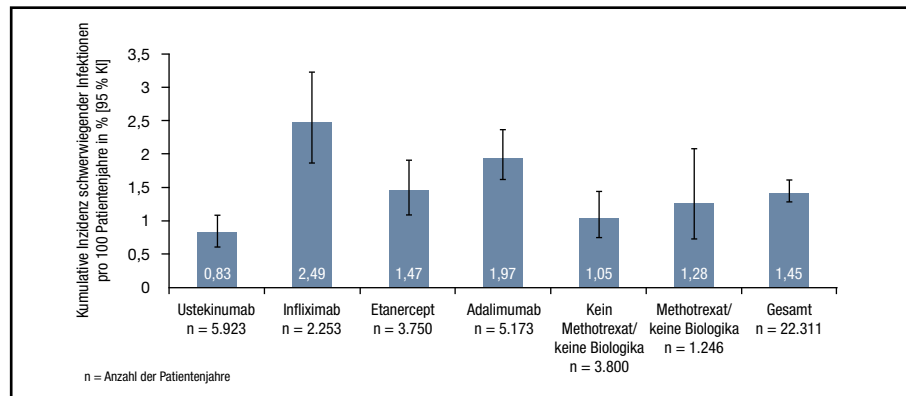
### Gründe für den Therapieabbruch

In mehreren Registern wurde zusammenfassend für alle Präparate ermittelt, warum die Therapie abgebrochen worden ist. Im BADBIR-Register waren die Gründe im ersten Jahr bei 13 Prozent der Patienten ein Nicht-

\*PSOLAR ist ein Register von Janssen Scientific Affairs, LLC, Horsham, PA.

\*\*Eine einheitliche Definition des Begriffs Therapieerweildauer existiert in der Literatur bisher nicht<sup>22</sup>. Im BADBIR-Register ist der Abbruch einer Therapie definiert als jede länger als 90 Tage andauernde Unterbrechung der Behandlung, der Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal auf ein anderes Biologikum umgestellt wird oder das Versterben des Patienten.





anschlagen der Behandlung, bei 6 Prozent Nebenwirkungen und bei 4 Prozent sonstige Faktoren<sup>21</sup>. Auch in Auswertungen des PSOLAR- und des DERMBIO-Registers wurden die Gründe für den Therapieabbruch – wenngleich zu anderen Zeitpunkten – aufgeführt. In beiden Registern war, wie im BADBIR-Register, eine mangelnde oder nachlassende Wirksamkeit der häufigste Auslöser für den Abbruch der Behandlung<sup>23,24</sup>. Nebenwirkungen waren im DERMBIO-Register der zweithäufigste Grund, während im PSOLAR-Register der Einfluss unerwünschter Ereignisse weniger ausgeprägt war<sup>23,24</sup>.

### Gibt es Prädiktoren?

Abgesehen von dem Biologikum, das der Patient erhalten hat, wurden weitere Faktoren ermittelt, die die Therapieverweildauer beeinflussen können. Im DERMBIO-Register waren beispielsweise weibliches Geschlecht sowie eine vorherige Exposition mit einem Biologikum signifikante Faktoren für eine kürzere Therapietreue<sup>23</sup>. Nicht-signifikante Faktoren für die Therapietreue waren die Anzahl der vorausgegangenen Behandlungen, Alter, Gewicht, die Erkrankungsdauer, das Vorhandensein einer PsA, die Ausgangswerte von PASI und DLQI, eine Begleitbehandlung mit Methotrexat sowie die beobachtete Komorbidität.

In BADBIR wurden als Prädiktoren für den Therapieabbruch aktives Rauchen und weibliches Geschlecht<sup>21</sup> identifiziert und als Prädiktor für Therapietreue eine PsA.

### Daten zum Sicherheitsprofil

Eine Auswertung der PsoBest-Daten hat eine signifikant höhere Rate von Komorbiditäten und Komedikationen bei Psoriasispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen können<sup>28</sup>. Mit Biologika behandelte Patienten

hatten, verglichen mit Patienten unter anderen systemischen Therapien, eine höhere Rate relevanter Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas und Diabetes. Dadurch ist das Risiko für unerwünschte Ereignisse bei diesen Patienten per se erhöht.

Das Risiko für schwere Infektionen, schwere unerwünschte kardiale Ereignisse und Malignome wurde unter anderem im PSOLAR-Register ausgewertet (Zusammenfassung; vgl. Lit. Nr. 20). Für schwere kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Herzinfarkt/kardiovaskuläre Todesfälle) war das Risiko bei den verschiedenen mit Biologika behandelten Gruppen vergleichbar (mittlere Beobachtungszeit von 2,5 Jahren, nicht angepasste kumulative Raten)<sup>29</sup>. Des Weiteren waren im Register die am häufigsten berichteten Malignitäten\*\*\* vergleichbar mit den häufigsten berichteten Malignitäten in der Gesamtpopulation (mittlere Beobachtungszeit 3,3 Jahre, angepasste kumulative Raten)<sup>30</sup>. In der multivariaten Analyse wurde kein signifikanter Risikoanstieg von Malignitäten durch Biologika-Behandlung festgestellt<sup>30</sup>.

Unter den schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie und Entzündungen des Unterhautfettgewebes am häufigsten (Datenschnitt 23.8.2013)<sup>31</sup>. Fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, eine Vorgeschichte mit behandlungsbedürftigen Infektionen und Tabakkonsum waren in der Modellanalyse signifikant mit schwerwiegenden Infektionen assoziiert. Das Risiko unterschied sich zudem in Abhängigkeit vom eingesetzten Biologikum (Abb. 3).

Auch die 2015 publizierte Auswertung der PsoBest-Daten zeigte eine gute Sicherheitslage der Systemtherapie mit Biologika. Ein

**Abb. 3:** Kumulatives Auftreten von schwerwiegenden Infektionen (= Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten oder lebensbedrohlich waren) pro 100 Patientjahre in der Gesamtpopulation. Die Gesamtpopulation umfasst sowohl Psoriasispatienten, die vor der Aufnahme in das Register, als auch Psoriasispatienten, die nach Aufnahme in das Register ein Biologikum erhalten haben (erstellt nach<sup>31</sup>).

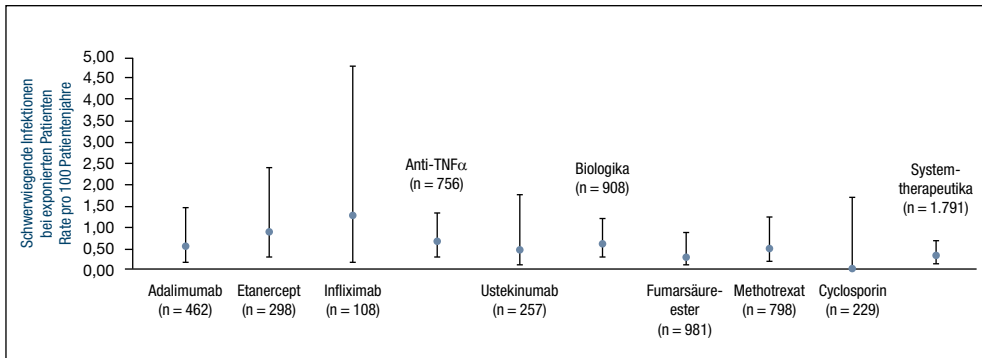
Unterschied zwischen den verschiedenen Substanzen wurde hier nicht beobachtet, was möglicherweise auf Unterschiede bei der Zuordnung zu den Kategorien nicht-schwere, schwere und sehr schwere Infektionen und auf die geringere Patientenzahl zurückzuführen ist (Abb. 4)<sup>28</sup>.

Die in Registern erhobenen Daten leisten einen bedeutenden Beitrag zu mehr „Messkultur“ und damit letztlich auch zu einer Qualitätssicherung und Modernisierung der Psoriatheerapie, die sich immer mehr den Bedürfnissen der Patienten anpassen sollte. Gleichzeitig sind zudem eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit der Systemtherapien gefragt, bei Einbettung in die gesundheitspolitischen Strukturen. Zur besseren Vergleich- und Kombinierbarkeit der Real-World-Daten ist deshalb eine weitere Vereinheitlichung von Registern zu fordern<sup>32</sup>.

### Fazit

Um Aussagen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Therapieverweildauer zu machen, sind sowohl randomisierte klinische Studien als auch Real-World-Daten unabdingbar. Grundsätzlich besteht bei unter Alltagsbedingungen erhobenen Daten zwar immer das Risiko des Bias, also einer auf die Datenerhebung zurückzuführenden Verzerrung der Ergebnisse. Randomisierte klinische Studien wiederum können aufgrund der Patientenselektion und der vorgeschriebenen Protokolle die Alltagsrealität nur eingeschränkt widerspiegeln. Beide Formen der Datenerhebung sind daher sinnvoll. Im Idealfall bauen sie so aufeinander auf, dass sie sich ergänzen und dadurch zusätzliche Erkenntnisse für eine möglichst optimale Therapie der Patienten gewonnen werden.

\*\*\*ausgenommen non-melanoma skin cancer, NMSC.



**Abb. 4:** Rate schwerwiegender Infektionen (= Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten oder lebensbedrohlich waren) pro 100 Patientenjahre bei Psoriasispatienten unter Biologika und anderen Systemtherapien; Daten des PsoBest-Registers. Die Balken zeigen das Konfidenzintervall (modifiziert nach<sup>28</sup>).

## Literatur

- Augustin M, Alvaro-Gracia JM, Bagot M et al. A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jul;26(4):1-16.
- Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M et al. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen* 2011;73:308-313.
- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015 (Sept);386:983-984.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G et al. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010;90:147-151.
- Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S et al. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology* 2015;231(3):231-8.
- Kimball AB, Gieler U, Linder D et al. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;Sep 24(9):989-1004.
- Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Cumulative Life Course Impairment: Evidence for Psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2013;44:82-90.
- Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physicians's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;Oct 51(4):563-569.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1-10.
- Krenzer S, Radtke M, Schmitt-Rau K et al. Characterization of patient-reported outcomes in moderate to severe psoriasis. *Dermatology* 2011;223(1):80-6.
- Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;(May)19(3):201-216.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
- Weltgesundheitsorganisation: Adherence to long term therapy: evidence for action. 2003 [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)
- Badura B, Schaeffer D, von Troschke J. Versorgungsforschung in Deutschland – Fragestellungen und Förderbedarf. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*. 2001;9(4):294-312.
- Reich K, Mrowietz U, Thaci D et al. Das Deutsche Psoriasis-Register. Gesellschaftspolitische Kommentare. Sonderausgabe Nr. 1/2014, Psoriasis Berlin/Bonn, 55. Jahrgang:14-18.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Nicht-interventionelle Studien – Arten, Einsatzgebiete und Erkenntniswert. 2007.
- Strangfeld A, Richter A. Wie unterstützen Registerdaten die klinische Entscheidungsfindung? *Zeitschrift für Rheumatologie* 2015;74(2):19-124.
- <https://www.psobest.de/>, zuletzt abgerufen am 06.09.2016.
- Ormerod AD, Augustin M, Baker C et al. Challenges for Synthesising Data in a Network of Registries for Systemic Psoriasis Therapies. *Dermatology* 2012;224:236-243.
- Papp KA, Strober B, Augustin M et al. PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol* 2012;11(10):1210-7.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2632-40.
- Carrascosa M, Notario J. Drug Survival in Biologic Therapy. Do We Know What it Means? Can We Calculate it? *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(8):729-733.
- Gniadecki R, Bang B, Bryld LE et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *BJD* 2015;172: 244-252.
- Menter A, Papp KA, Gooderham M et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;Jul 30(7):1148-58.
- van den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W et al. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *BJD* 2014;171:1189-1196.
- Bluett J, Morgan C, Thurston L. Impact of inadequate adherence on response to subcutaneously administered anti-tumour necrosis factor drugs: results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort. *Rheumatology* 2015;54:494-499.
- Carrascosa JM, van Doorn MBA, Lahfa M et al., Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. *J EADV* 2014;28:1424-1430.
- Reich K, Mrowietz U, Radtke MA. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from the German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015;307:875-883.
- Gottlieb AB, Bissonnette R, Kerdel F et al. Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Study: Current Status of Observations. *EADV* 2014;p1635.
- Fiorentino DF, Lebwohl M, Ho V. et al. Current Status of Observations of Malignancies in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Study. *EADV* 2015;p1775.
- Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) *JAMA Dermatol* 2015;Sep 151(9):961-9.
- Eissing L, Rustenbach SJ, Krensel M et al. Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications. *J EADV* 2016;30:1100-1106.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Arnd Jacobi, M. A.  
 Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
 E-Mail: a.jacobi@uke.de

Mit freundlicher Unterstützung der  
 Janssen-Cilag GmbH.

