

PsoBest: Pharmakovigilanz systemischer Psoriasis therapie in der Routineversorgung

Spehr C¹, Rustenbach SJ¹, von Kiedrowski R², Radtke M¹, Knopf S¹, Augustin M¹

Für die aktiven Studienzentren und den wissenschaftlichen Beirat von PsoBest

¹ Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf | ² dermatologische Praxis Selters

HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG

Das deutsche Psoriasisregister PsoBest beobachtet seit 2008 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis und Psoriasis-Arthritis bei Ersteinstellung auf ein Biologikum oder konventionelles Systemtherapeutikum über 10 Jahre unter Routinebedingungen. Ziel des Registers ist die Evidenzgenerierung zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der systemischen Therapie ohne die Einschränkungen einer klinischen Studie.

Ziel der vorliegenden Auswertung ist eine Beurteilung der Langzeitsicherheit von Biologika- und konventionellen Systemtherapien.

METHODE

An PsoBest beteiligen sich deutschlandweit insgesamt 64 Kliniken und 678 niedergelassene dermatologische Praxen. Die Fragebogenerhebung erfolgt im Abstand von ca. 3 Monaten beim Facharzt und in postalischen Zwischenerhebungen unter volljährigen Patienten mit Psoriasis vulgaris mit und ohne Gelenkbeteiligung bei Ersteinstellung auf ein konventionelles Systemtherapeutikum oder Biologikum. Es erfolgte die Auswertung der Daten aller bis zum 31.12.2015 eingeschlossenen Patienten und gemeldeten Ereignisse. Präsentiert werden auf 100 Patientenjahre standardisierte Ereignisraten unter Exposition nach System-Organ-Klassen (MedDRA), jeweils gepoolt für Biologika und konventionelle Systemtherapien.

ERGEBNISSE - BASELINE

Bis zum 31.12.2015 wurden Daten von 4.048 Patienten (40,3% weiblich) im Register erfasst. Von diesen erhielten 1.427 Patienten bei Einschluss eine Biologikatherapie, 3.094 eine konventionelle Systemtherapie, wobei Kombinationstherapien möglich waren. Seit Registerbeginn wurden 2564,6 Patientenjahre (PJ) unter Biologika (Adalimumab, Efalizumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Golimumab, Secukinumab) bzw. 5013,3 Patientenjahre unter konventioneller Systemtherapie (Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Retinoide, Leflunomid, syst. PUVA) beobachtet.

Die beiden Arzneimittelgruppen wiesen im Mittel keine signifikanten Unterschiede im Patientenalter bei Einschluss auf (im Mittel 47,2 Jahre, Tabelle 1). Patienten, die mit einer Biologikatherapie eingeschlossen wurden, waren häufiger männlich (61,9% vs. 58,5%, $p < 0,034$) und litten vermehrt an Psoriasis-Arthritis (47,7% vs. 20,6%, $p < 0,001$) und Nagelbeteiligung (46,5% vs. 60,0%, $p < 0,001$) im Vergleich zu den auf Biologika eingeschlossenen Patienten. Zudem zeigten sie einen höheren Schweregrad der Psoriasis (PASI 13,7 vs. 15,4, $p < 0,001$) und eine größere betroffene Körperoberfläche (mittlerer BSA 22,1 vs. 25,3, $p < 0,001$). Die Patienten berichteten eine starke Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei auch hier Patienten bei Beginn einer Biologika-Therapie stärker betroffen waren (mittlerer DLQI 10,8 vs. 12,0, $p < 0,001$).

Tabelle 1. Patientencharakteristika zur Baseline nach Einschluss therapie

	N	Mittelwert	Median	Range	p≤
Biologika, n=1.427					
Alter [y]	1426	47,3	47,0	18-87	0,784
Erkrankungsdauer [y]	1328	20,5	18,0	0-63	0,001
PASI	1399	15,4	13,4	0-66,6	0,001
BSA	1402	25,3	18,0	0-100	0,001
DLQI	1365	12,0	11,0	0-30	0,001
konv. Systemtherapeutika, n=3.094					
Alter [y]	3094	47,3	47,0	18-92	
Erkrankungsdauer [y]	2853	16,6	14,0	0-74	
PASI	3015	14,1	12,2	0-66,6	
BSA	3023	23,0	15,0	0-100	
DLQI	2961	11,0	10,0	0-30	

ERGEBNISSE - PHARMAKOVIGILANZ

Für 24% der Patienten unter Biologikatherapie wurden nicht-schwerwiegende Ereignisse bezüglich allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort gemeldet (9,8 Patienten/100 PJ, Tabelle 2). Die häufigsten Meldungen zur konventionellen Systemtherapie bezogen sich auf gastrointestinale Erkrankungen (bei 18,6% der Patienten, 11,5 Patienten/100 PJ). Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) der System-Organ-Klassen Haut, Blut- und Lymphsystem sowie bezüglich des Gastrointestinaltraktes und Nervensystems wurden unter Biologika seltener gemeldet als bei konventioneller Systemtherapie (2,1 vs. 5,8 bzw. 0,4 vs. 2,2 bzw. 2,4 vs. 11,5 bzw. 1,2 vs. 2,5 Patienten/100 PJ, $p < 0,05$). Hingegen wurden für Patienten unter konventioneller Systemtherapie seltener Infektionen gemeldet (5,0 vs. 7,5 Patienten/100 PJ, $p < 0,05$).

Tabelle 2. Unerwünschte Ereignisse (nicht-schwerwiegend, Patientenraten / 100 Patientenjahre + 95% KI)

System-Organ-Klasse	Biologika	konv. Systemtherapeutika
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9,79 (8,79-10,87)	9,81 (8,97-10,72)
Augenerkrankungen	0,73 (0,48-1,07)	0,70 (0,49-0,97)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0,81 (0,54-1,17)	0,64 (0,44-0,90)
Endokrine Erkrankungen	0,28 (0,13-0,52)	0,26 (0,14-0,44)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,57 (1,19-2,04)	1,30 (1,00-1,65)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,42 (0,24-0,69)	0,28 (0,15-0,47)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2,13 (1,68-2,67)	5,84 (5,19-6,55)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,28 (0,13-0,52)	0,74 (0,52-1,02)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,36 (0,19-0,62)	2,15 (1,77-2,60)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	2,38 (1,90-2,95)	11,47 (10,55-12,45)
Erkrankungen des Immunsystems	0,17 (0,06-0,37)	0,02 (0,00-0,11)
Erkrankungen des Nervensystems	1,23 (0,90-1,66)	2,47 (2,06-2,95)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,28 (0,13-0,52)	0,34 (0,20-0,54)
Gefäßerkrankungen	1,46 (1,09-1,91)	2,09 (1,71-2,54)
Gutartige, bösartige und n. spez. Neubildungen	0,31 (0,15-0,55)	0,16 (0,07-0,31)
Herzkrankungen	0,62 (0,39-0,93)	0,62 (0,42-0,88)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7,52 (6,65-8,47)	4,97 (4,37-5,62)
Leber- und Gallenerkrankungen	0,14 (0,05-0,33)	0,16 (0,07-0,31)
Psychiatrische Erkrankungen	1,09 (0,78-1,50)	1,18 (0,90-1,52)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3,17 (2,61-3,81)	2,49 (2,08-2,97)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,21 (0,87-1,62)	1,22 (0,93-1,56)
Untersuchungen	2,05 (1,61-2,57)	3,25 (2,77-3,79)
Verletzung, Vergiftung u. d. Eingriffe bed. Komplikationen	0,53 (0,32-0,83)	0,42 (0,26-0,64)
Soziale Umstände	0,03 (0,00-0,16)	0,08 (0,02-0,20)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0,06 (0,01-0,20)	0,00 (0,00-0,07)

Die häufigsten Meldungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgten im Zusammenhang mit (stationären) chirurgischen Eingriffen für 7,0% der Patienten unter Biologika und für 2,9% derjenigen unter konv. Systemtherapie (2,8 vs. 1,8 Patienten/100 PJ, $p < 0,05$). Die Patientenraten in anderen System-Organ-Klassen betragen mehrheitlich weniger als 1 Patient / 100 PJ (Abbildung 1) für beide Arzneimittelgruppen.

Eine Analyse der Patientenraten ereignisvorausgehender Expositionen im Register ergab für ausschließlich bösartige Neubildungen keine Unterschiede zwischen den Arzneimittelgruppen (1,0 Patienten/100 PJ für 39 Patienten (Biologika) und 0,8 Patienten/100 PJ für 46 Patienten (konv. Systemtherapie)). Eine entsprechende Analyse der Todesfälle jeglicher Ursache ergab 60 Ereignisse: 0,6 Patienten/100 PJ bei vorausgehender Biologika-Exposition und 0,7 Patienten/100 PJ bei konv. Systemtherapie, nicht sign.).

DISKUSSION UND PRAKTISCHE IMPLIKATIONEN

Dargestellt werden Zwischenergebnisse einer laufenden Langzeitstudie, sodass nicht sichergestellt werden kann, dass alle therapiebezogenen Angaben und Ereignisse bereits vollständig gemeldet wurden. Für die Behandlung mit Biologika und konventioneller Systemtherapie zeigten sich bislang keine sicherheitsrelevanten Signale. Vertiefende Analysen werden insbesondere Komorbidität und Komedikation sowie Erkrankungsschwere und Patientenmerkmale berücksichtigen, denn die Ergebnisse zeigen die Krankheitslast der Psoriasispatienten, aber auch die Sicherheit der systemischen Psoriasis therapie.

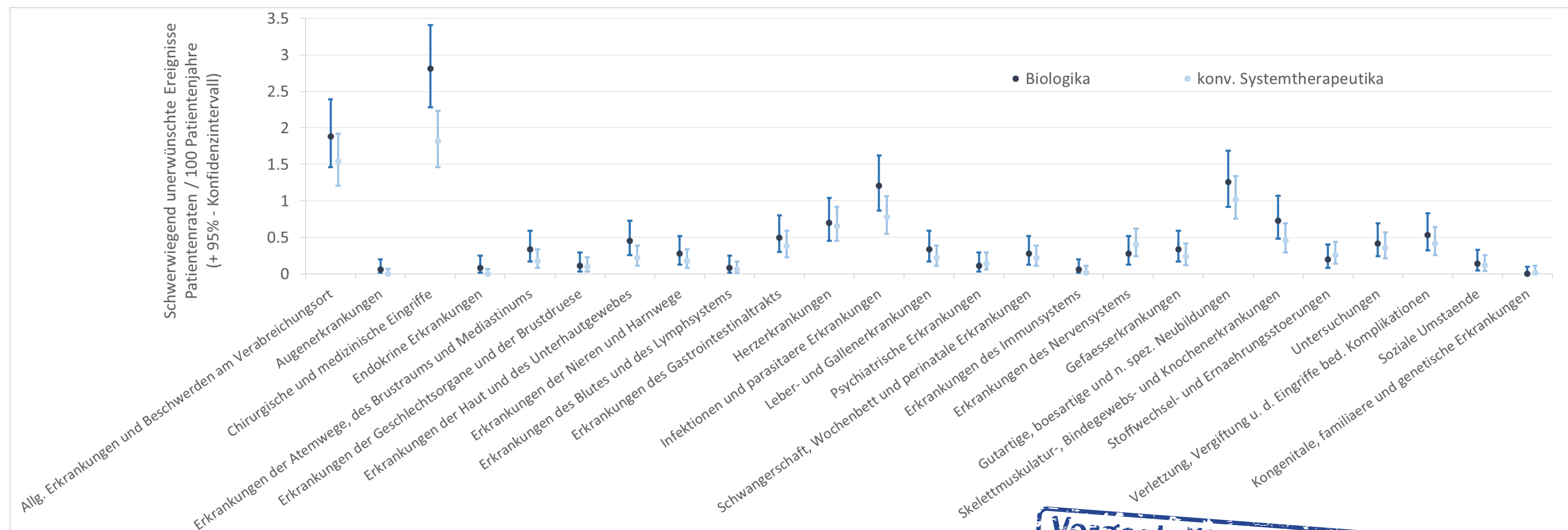


Abbildung 2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC (gemeldet bis 31.12.2015)

Wertebereiche

PASI... Psoriasis Area and Severity Index (0-72= höchster Schweregrad); BSA... Body Surface Area (0-100= maximal); DLQI... Dermatological Life Quality Index (0-30= stärkste Einschränkung)

Dank: Wir bedanken uns bei allen Ärzten und Patienten für ihre aktive Teilnahme am Register.

Kontakt: C. Spehr, Dipl. BioMath Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, c.spehr@uke.de

Vorgestellt auf der DKVF 2016 in Berlin