Priv.-Doz. Dr. med. Hildrun Haibel
Priv.-Doz. Dr. med. Irina Blumenstein*

Krankheitsverlauf und Arzneimitteleinsatz bei chronischen Entzündungserkrankungen in Deutschland

Längsschnittanalyse von Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und chronischen Darmerkrankungen

Zusammenfassung

Hintergrund: Chronische Entzündungserkrankungen (engl. immune-mediated inflammatory diseases, IMID) umfassen eine Gruppe systemischer Erkrankungen, die insbesondere bei parallel auftretenden sekundären IMID mit einem interdisziplinären Versorgungsbedarf einhergehen. Ziel der Studie war die Beschreibung des Krankheits- und Therapieverlaufs ausgehend von IMID-Neuerkrankungen.

Methodik: Eine retrospektive Längsschnittanalyse wurde mittels Abrechnungsdaten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt. Inzidente Patient:innen mit einer IMID wurden ab Diagnosestellung im Jahr 2014 über vier Jahre auf die Entwicklung weiterer IMID hin beobachtet. Der medikamentöse Therapieverlauf wurde anhand des Einsatzes vordefinierter Therapieklassen untersucht.

Ergebnisse: Im Jahr 2014 wurden 13.970 inzidente Patient:innen mit einer der definierten Krankheitsentitäten identifiziert, von denen ein Großteil eine Psoriasis-Diagnose aufwies. Die Psoriasis-Arthritis war die häufigste dokumentierte Folgediagnose bei Psoriasis-Patient:innen. Medikamentöse Verordnungen waren teilweise nicht leitlinienkonform. In den vier Beobachtungsjahren erhielten über 10% der Psoriasis-Patient:innen mit Folgediagnose Glukokortikoide. Bei CED-Patient:innen erhielten mehr als ein Drittel im vierten Beobachtungsjahr NSAR oder Coxibe.

Schlüsselwörter

Chronische Entzündungserkrankungen, Epidemiologie, Medikation, GKV-Routinedaten, Real-World-Evidenz

Crossref/doi

http://doi.org/10.24945/MVF.02.23.1866-0533.2497

Eine Reihe von chronischen, immunvermittelten Entzündungserkrankungen (engl. immune-mediated inflammatory diseases, IMID) haben das Potenzial, Folgeerkrankungen aus dem zugrunde liegenden pathophysiologischen Formenkreis nach sich zu ziehen. Sie stellen eine Gruppe klinisch heterogener Erkrankungen dar, die unter anderem Psoriasis (Pso), Psoriasis-Arthritis (PsA), axiale Spondylarthritis (AxSpA) und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED, Morbus Crohn, (MC); Colitis ulcerosa, (UC)) umfassen (El-Gabalawy et al. 2010; Zink et al. 2010). Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung, insbesondere die „seronegative" Form wird häufig zunächst unspezifisch kodiert und mündet nicht selten im Verlauf in eine andere definierte muskuloskelettale Erkrankung. Die Krankheitsentitäten unterscheiden sich neben genetischer Prädisposition und Art der Immunreaktion hinsichtlich der primär befallenen Organe (z. B. Haut, Gelenke, Darm) und innerhalb einzelner Entitäten in Krankheitsverläufen und Schweregrad (Cho/Feldman 2015). Zur Behandlung von IMID stehen verschiedene medikamentöse Therapien zur Verfügung, die darauf abzielen, die entzündliche Aktivität der Erkrankung zu verringern (Högenauer et al. 2019), wodurch eine Linderung der Symptome, eine Verbesserung der Lebensqualität oder sogar eine Remission erreicht werden kann (Moura et al. 2015; Schöffski et al. 2007; van Mens et al. 2019).

>> Betroffene weisen also ein erhöhtes Risiko auf, parallel zu einer primären IMID eine weitere, sekundäre IMID zu entwickeln (El-Gabalawy et al. 2010; Högenauer et al. 2019; Aletaha et al. 2019). Dabei können unterschiedliche Organsysteme betroffen sein, weshalb zur optimalen Versorgung dieser Patient:innen eine Kooperation verschiedener Fachdisziplinen sinnvoll ist (Högenauer et al. 2019; Nast et al. 2017). Das Auftreten von IMID-Folgeerkrankungen stellt somit eine Herausforderung an das interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Management dieser Patient:innen dar (Högenauer et al. 2019). IMID können zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und zum Teil irreversiblen Organschäden führen, weshalb einer frühzeitigen Diagnose und optimalen Therapiesteuerung für den weiteren Krankheitsverlauf eine große Bedeutung zukommt (Zink et al. 2010; Moura et al. 2015; Russell et al. 2011; Schneider et al. 2020).

Die vorliegende Studie widmete sich den folgenden Fragestellungen:

- Wie stellt sich bei IMID-Neuerkrankungen der Krankheitsverlauf dar?
- Wie folgt der Therapieverlauf dem Krankheitsverlauf?

Basierend auf Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurden hierfür inzidente Patient:innen verschiedener IMID identifiziert und deren Krankheits- und medikamentöser Therapieverlauf über einen Zeitraum von vier Jahren beobachtet. Der Krankheitsverlauf wurde anhand auftretender IMID-Folgediagnosen untersucht. Um mögliche Unterschiede beim Therapieverlauf gemäß dem Krankheitsverlauf zu untersuchen, wurde nach Patient:innen mit beziehungsweise ohne Folgediagnose differenziert.

Methodik

Datenbasis und Studiendesign

Datengrundlage der Studie war die Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef). Die Datenbank umfasst aggregierte, anonymisierte Datensätze der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von circa 60 Krankenkassen mit bundesweit etwa acht Millionen Versicherten und enthält Daten zu Arzneimittelverschreibungen sowie zu ambulanten und stationären Diagnose- und Leistungsdaten. Die Analyse erfolgte auf Basis einer für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht

— — —

*** stellvertretend für die Arbeitsgruppe:** Priv.-Doz. Dr. med. Hildrun Haibel / Prof. Dr. med. Martin Aringer / Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Gerdes / Dr. med. Katharina Meier / Prof. Dr. med. Stefan Beissert / Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz / Prof. Dr. med. Diamant Thaçi / Prof. Dr. med. Stefan Schreiber / Valeria Weber / Karina C. Manz / Dr. rer. nat. Rouven Hecht / Dipl.-Biol. Marit Röcken / Priv.-Doz. Dr. med. Irina Blumenstein

repräsentativen Stichprobe von circa vier Millionen GKV-Versicherten (Andersohn/Walker 2016). Zur Darstellung des Krankheits- und medikamentösen Therapieverlaufs wurde eine retrospektive Längsschnittstudie durchgeführt. Es wurden beispielhaft Patient:innen mit einer initialen Diagnose (gemäß ICD-10-GM) einer Pso (L40.- ohne L40.5), RA, differenziert nach seropositiv (M05.-) und seronegativ (M06.-) und CED (MC oder CU; K50 oder K51.-) (Tab. S1) im Jahr 2014 ausgewählt und über einen Zeitraum von vier Jahren hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs, des Auftretens von IMID-Folgediagnosen und hinsichtlich des medikamentösen Therapieverlaufs beobachtet.

Identifikation der Studienkohorte

Die Studienkohorte umfasste Patient:innen, die während des gesamten Studienzeitraums (Kalenderjahre 2014–2018) durchgängig beziehungsweise durchgängig bis zum Tod versichert waren sowie eine dokumentierte IMID-Erstdiagnose im Kalenderjahr 2014 („Indexjahr“) aufwiesen. Alle Patient:innen mit mindestens einer gesicherten Diagnose der in Tab. S1 genannten definierten Entitäten als ambulante Diagnose in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) beziehungsweise mit mindestens einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose während des Indexjahres wurden eingeschlossen. Zur Aufnahme in die Studienkohorte wurde zusätzlich ein vorausgehender diagnosefreier Zeitraum von 365 Tagen („Washout“-Periode) definiert, in dem keine der folgenden Diagnosen vorliegen durfte: Pso (L40.- ohne L40.5), PsA (L40.5 und/oder M07), RA (M05.- und/oder M06.-), CED (K50 oder K51.-), AxSpA (M45.-).

Identifikation der Subkohorten

Ausgehend von der Studienkohorte wurden innerhalb der Entitäten je zwei Subkohorten gebildet, abhängig davon, ob eine weitere IMID-Diagnose innerhalb des vierjährigen Nachbeobachtungszeitraums auftrat („mit Folgediagnose“) oder nicht („ohne Folgediagnose“). Die folgenden Entitäten wurden hierbei berücksichtigt: Pso, RA (seropositiv oder -negativ), PsA, CED (MC oder CU) und AxSpA (Tab. S2). Die Subkohorten wurden nach Geschlecht und Alter (Pso und CED: <40 und ≥40 Jahre, RA seropositiv und seronegativ: <45 und ≥45 Jahre) stratifiziert. Der Krankheitsverlauf wurde anschließend anhand der Anzahl der Patient:innen mit jeweiliger Folgediagnose sowie der durchschnittlichen Dauer ab dokumentierter Erstdiagnose bis zur Folgediagnosestellung beschrieben.

Therapieklassen

Zur Beschreibung des medikamentösen Therapieverlaufs wurden fünf Therapieklassen definiert: Biologika (bDMARDs)/Januskinase-Inhibitoren (targeted synthetic (ts)DMARDs), konventionelle „Disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (csDMARDs) und Immunsuppressiva, systemische Glukokortikoide, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)/Coxibe und topische dermale Therapien (Tab. 1, Tab. S3). Der medikamentöse Therapieverlauf wurde anschließend in den Subkohorten anhand des Anteils an Patient:innen mit mindestens einer Verordnung der definierten Therapieklassen innerhalb des Indexjahres sowie jeweils innerhalb der vier Nachbeobachtungsjahre beschrieben. Außerdem wurde die durchschnittliche Dauer von der ersten dokumentierten Diagnose bis zur ersten Verordnung ermittelt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 13.970 inzidente Patient:innen mit einer der definierten Krankheitsentitäten im Indexjahr identifiziert (Abb. 1)

Definierte Therapieklassen

Therapieklasse	Erläuterung
1. bDMARDs/ tsDMARDs	Kein Ausschluss weiterer Therapien
2. Konventionelle DMARDs und Immunsuppressiva	**Ausschluss von bDMARDs / tsDMARDs** Kein Ausschluss weiterer definierter Therapien
3. Systemische Glukokortikoide	**Ausschluss von bDMARDs / tsDMARDs und DMARDs**
4. NSAR – nichtsteroidale Antirheumatika & Coxibe	Ausschluss der Gruppen 1, 2, 3 und 5
5. Topische Therapien zur dermalen Anwendung	Ausschluss der Gruppe 1, 2 und 3

Tab. 1: Definierte Therapieklassen.

(0,33% der Versicherten). Davon wies mehr als die Hälfte eine dokumentierte Pso-Diagnose auf (n = 7.109, 50,9%). Innerhalb der Studienkohorte mit einer dokumentierten RA-Diagnose wiesen mehr Patient:innen eine seronegative als eine seropositive RA-Dia-gnose auf (n = 4.149, 29,7% vs. n = 598, 4,3%). Unter denjenigen Patient:innen mit einer dokumentierten CED-Diagnose (n = 2.114) waren CU-Diagnosen häufiger als MC-Diagnosen (n = 1.194, 8,5% vs. n = 895, 6,4%). 25 Patient:innen wiesen sowohl eine Dokumentation eines MC als auch einer CU auf. 37,8% der Patient:innen mit initialer CED-Diagnose gehörten der jüngeren Altersgruppe (<40 Jahre) an, in den weiteren Entitäten fiel der Anteil derjenigen Patient:innen, die der jeweils jüngeren Altersgruppe angehörten, geringer aus (Abb. 1, Onlineanlage Tab. S4).

Krankheitsverlauf

Im Beobachtungszeitraum wurde bei 11,6% (n=1.623) der inzidenten Patient:innen mindestens eine Folgediagnose dokumentiert – mehrere Folgediagnosen (Mehrfachzählungen) waren möglich (Tab. S5). Bei den n = 7.109 Patient:innen mit einer Pso-Erstdiagnose wurde innerhalb der Subkohorte mit Folgeerkrankung (n = 471) während des vierjährigen Beobachtungszeitraums mit einem Anteil von 70,1% am häufigsten eine PsA-Diagnose, im Mittel nach 1,2 Jahren, dokumentiert. (Abb. 2, Onlineanlage Tab. S5). Bei 35,2% wurde eine seronegative RA dokumentiert. Bei einer seropositiven RA-Erstdiagnose war die häufigste beobachtete Folgediagnose die seronegative RA, während umgekehrt bei einer seronegativen RA-Erstdiagnose die seropositive RA die häufigste dokumentierte Folgediagnose war. Bei Patient:innen mit einer CED-Erstdiagnose wurde innerhalb der Subkohorte mit Folgediagnose (n = 99) am häufigsten eine Pso-Diagnose (43,4%) dokumentiert (Onlineanlage Tab. S5).

Medikamentöser Therapieverlauf

Bei den Patient:innen mit Pso zeigte sich innerhalb der Subkohorte mit Folgediagnose im Zeitverlauf eine Entwicklung von einer topischen dermalen Therapie hin zu einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden, csDMARDs und Immunsuppressiva oder bDMARDs/ tsDMARDs (Abb. 3). Innerhalb der Subkohorte mit Folgediagnose erhielten bis zu 14,2% (Jahr 3) eine Verordnung für systemische Glukokortikoide. Bei Patient:innen mit RA (seropositiv und seronegativ) erreichte der Anteil derer, die eine Verordnung für csDMARDs oder Immunsuppressiva erhielten, jeweils im Jahr 1 in den Subkohorten mit Folgediagnose Anteile von 39,0% (Patient:innen mit seroposi-

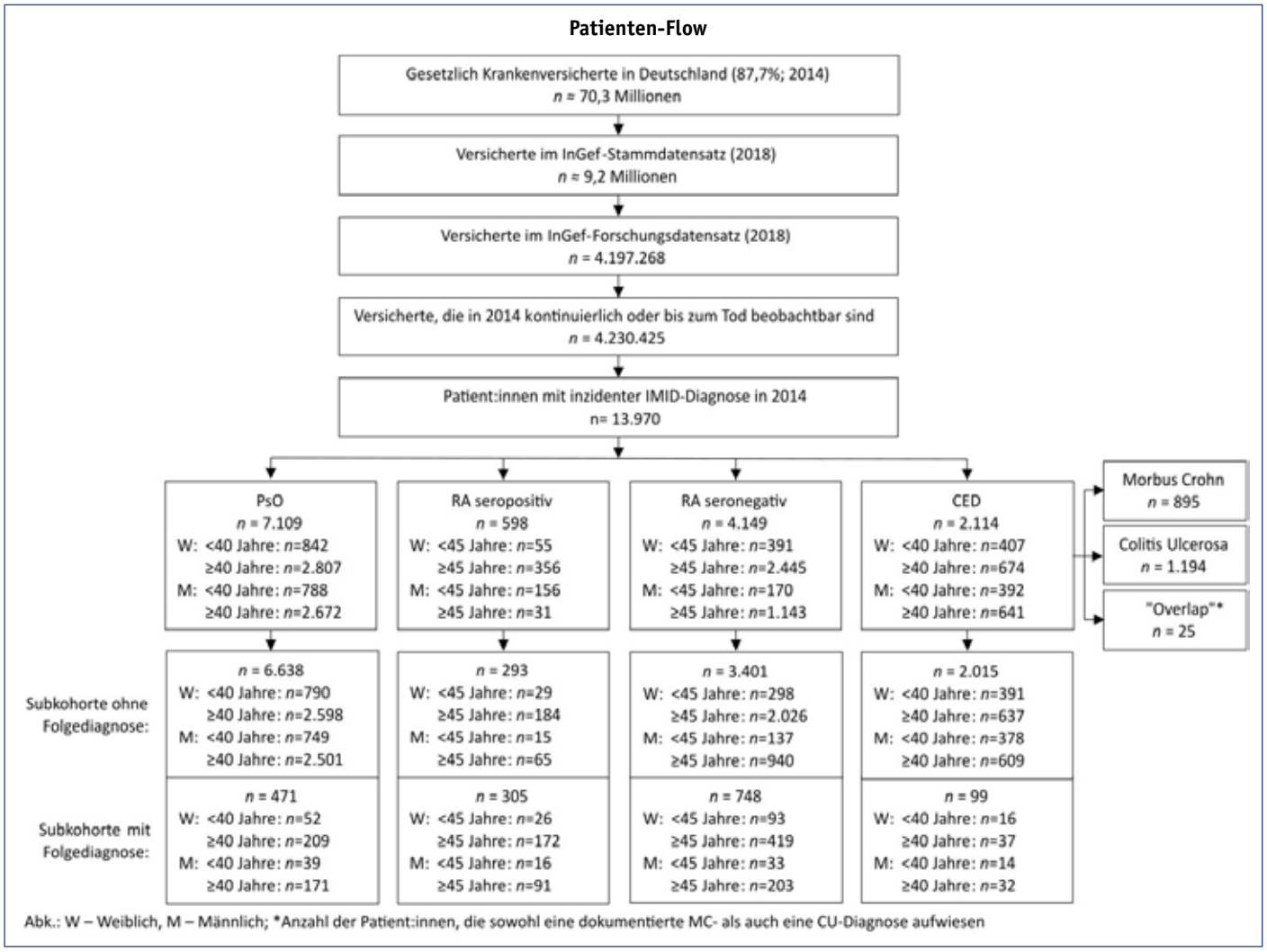


Abb. 1: Patienten-Flow.

tiver RA) beziehungsweise 57,5% (Patient:innen mit seronegativer RA).

Von den betrachteten Therapieklassen erhielten Patient:innen mit CED (mit und ohne Folgediagnose) am häufigsten eine Verordnung für csDMARDs oder Immunsuppressiva. Der Anteil dieser Patient:innen mit einer entsprechenden Verordnung erreichte im Jahr 4 bis zu 61,6% (Subkohorte mit Folgediagnose) beziehungsweise 50,7% (Subkohorte ohne Folgediagnose). In der Subkohorte mit Folgediagnose erhielten zudem zwischen 10,1% (Jahr 3) und 36,4% (Jahr 4) der Patient:innen mit CED eine Verordnung für NSAR/Coxibe, in der Subkohorte ohne Folgediagnose waren dies zwischen 12,7% (Jahr 1) und 35,6% (Jahr 4) (Abb. 3).

In allen betrachteten Entitäten waren die Anteile derjenigen Patient:innen, die eine Verordnung für csDMARDs und Immunsuppressiva erhielten, in den Subkohorten mit Folgediagnose höher als in den Subkohorten ohne Folgediagnose. bDMARDs/tsDMARDs wurden in allen Entitäten eher selten verordnet. Im Zeitverlauf stieg der Anteil der Patient:innen mit einer entsprechenden Verordnung insbesondere innerhalb der Subkohorten mit Folgediagnose zwar leicht an, lag aber meist unter 10%. Eine Ausnahme bilden hier die Patient:innen mit CED mit Folgediagnose (Jahr 4: 19,2%) (Abb. 3).
Die mittlere Dauer bis zu einer Verordnung der betrachteten medikamentösen Therapieklassen infolge der initialen Diagnosestellung ist in Abb. 4 und Tab. S6 dargestellt.

Diskussion

Während des Beobachtungszeitraums wurde bei inzidenten Patient:innen mit Pso lediglich ein Anteil von 6,63% an Folgediagnosen dokumentiert. Dies steht im Gegensatz zu Kohortenuntersuchungen, aus denen hervorgeht, dass bei bis zu 42% der Patient:innen mit Pso über einen Zeitraum von zehn Jahren zusätzlich eine PsA dokumentiert wird (Gladman et al. 2005; Mease/Armstrong 2014). In der Subkohorte mit Folgediagnose wurde am häufigsten als Folgeerkrankung eine PsA dokumentiert. Die PsA tritt häufig im Zusammenhang mit Pso auf, in etwa 80% der Fälle geht eine Erkrankung mit Pso voraus beziehungsweise tritt gleichzeitig auf (Aletaha et al. 2019; Gladman et al. 2005; Mease/Armstrong 2014). In der vorliegenden Analyse war der Beobachtungszeitraum auf die ersten vier Jahre nach einer initialen Diagnosestellung begrenzt. Bei 330, oder 4,6% der Patient:innen mit einer initialen Pso-Diagnose wurde innerhalb dieses Zeitraums eine PsA dokumentiert. Der geringe Prozentsatz initialer Pso-Diagnosen könnte auf die Art der Datenerhebung, auf die Vielzahl der behandelnden und kodierenden Fachrichtungen und auf Fehlkodierungen zurückzuführen sein. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch vergleichbar mit einer ebenfalls auf der InGef-Datenbank basierenden Analyse, in welcher bei 3,4% der Patient:innen mit einer inzidenten Psoriasis vulgaris innerhalb von vier Jahren eine PsA dokumentiert wurde (Rech et al. 2020). Aufgrund der hohen Prävalenz

von PsA bei Patient:innen mit Pso wird in der S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris ein jährliches Screening auf PsA mittels Fragebogen und kooperativer rheumatologischer Evaluation empfohlen (Nast et al. 2017). Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen zudem, dass eine Kooperation zwischen den Fachdisziplinen Dermatologie und Rheumatologie bei der Behandlung von Patient:innen mit Pso von Beginn an bedeutsam ist, da bereits innerhalb der ersten Jahre nach einer initialen Pso-Diagnose ein Auftreten einer PsA (70,1%) beobachtet wurde.

Am zweithäufigsten wurde bei inzidenten Patient:innen mit Pso eine seronegative RA (35,2%) dokumentiert. Da Pso selten mit RA assoziiert ist – es wird von einer Prävalenz von RA bei prävalenten Patient:innen mit Pso von unter 1% berichtet – lassen sich bei den beobachteten RA-Folgediagnosen mögliche Fehl- beziehungsweise verkannte PsA-Diagnosen vermuten. Letzteres könnte darauf hinweisen, dass aufgrund eines mangelnden interdisziplinären Austauschs Rheumatolog:innen nicht ausreichend in den diagnostischen Prozess involviert sind. Eine AxSpA oder CED wurde nur bei 6,6% bzw. 8,9% der Patient:innen mit Pso-Erstdiagnose dokumentiert (Tab. S5). Dabei zeigen Daten aus diversen Kohortenuntersuchungen, dass sogar bis zu 42% der Patient:innen mit extraartikulären Manifestationen gleichzeitig eine CED, Uveitis oder Psoriasis entwickeln, wenn eine AxSpA im Vordergrund steht (Vander Cruyssen et al. 2007).

Bei Patient:innen mit Pso fiel innerhalb der Subkohorte mit Folgediagnose ein häufiger Einsatz von systemischen Glukokortikoiden auf. Jeweils über 10% dieser Patient:innen erhielten während des Beobachtungszeitraums eine dementsprechende Verordnung, obwohl systemische Glukokortikoide nicht Bestandteil der S3-Leitlinie sind (Nast et al. 2017) und ein Verringern der Dosis oder ein Absetzen der Medikation zu einer Verschlimmerung der Symptome („Rebound-Effekt“) führen kann (Augustin et al. 2011). Eine mögliche Erklärung könnte eine separate Behandlung der jeweils betreffenden Organsysteme möglicherweise durch unterschiedliche (Fach-)Ärzt:innen sein, wodurch Gelenkbeschwerden gegebenenfalls ohne Berücksichtigung des Gesamtzustandes der Patient:innen mit Glukokortikoiden behandelt werden. Dies deutet auf einen Verbesserungsbedarf bei der Kooperation

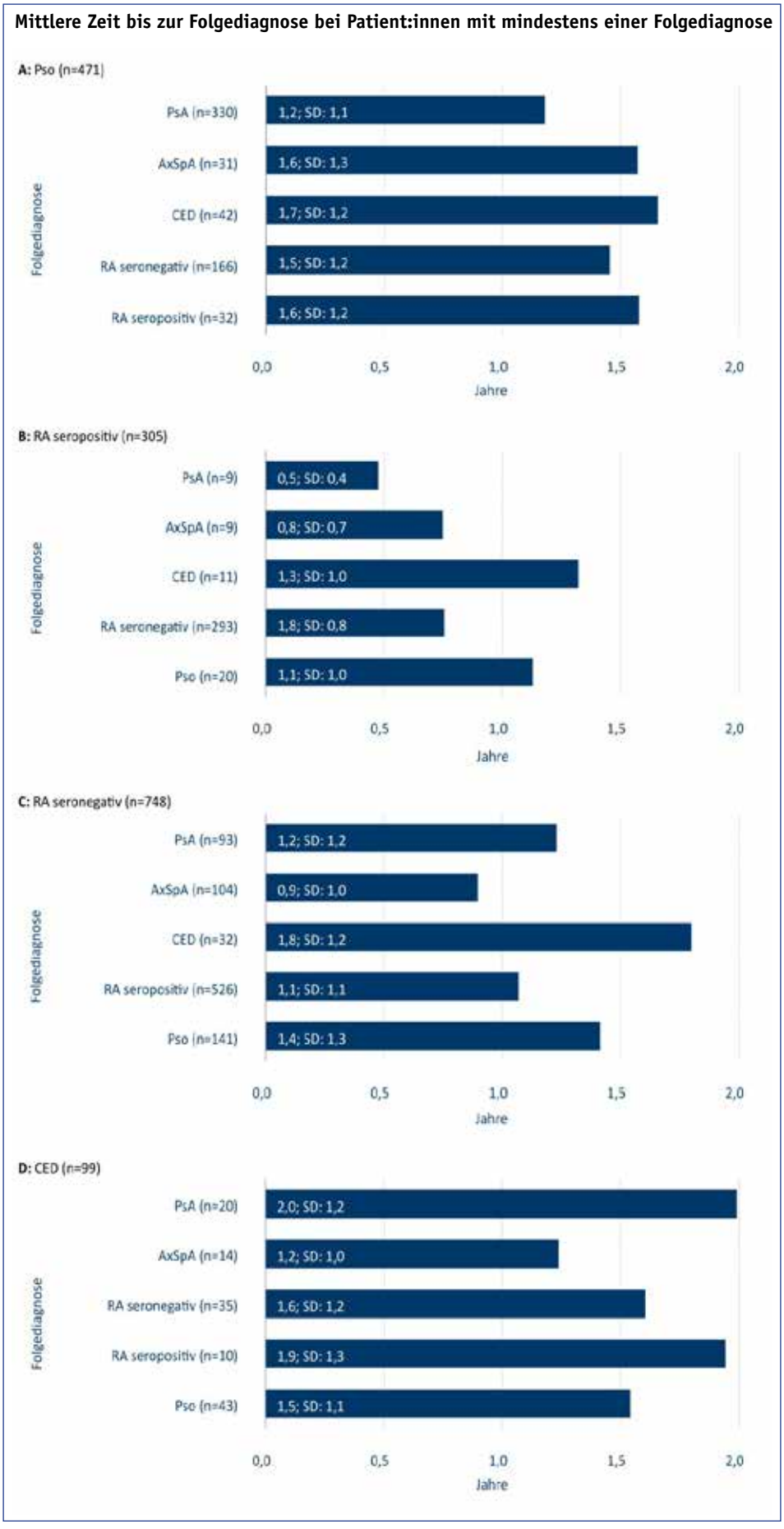


Abb. 2: Mittlere Zeit bis zur Folgediagnose bei Patient:innen mit mindestens einer Folgediagnose.

Patient:innen mit und ohne Folgediagnose mit mind. einer Verordnung im jeweiligen Jahr differenziert nach Therapieklasse



Abb. 3: Patient:innen mit und ohne Folgediagnose mit mind. einer Verordnung im jeweiligen Jahr differenziert nach Therapieklasse.

zwischen unterschiedlichen Fachgruppen bei der Versorgung von primär dermatologisch betroffenen Patient:innen mit Beschwerden im Bewegungsapparat hin.

Bei den n = 2.114 (15,1%) CED-Erstdiagnosen wurden in 25 Fällen eine CU und ein MC im Indexjahr kodiert. Da aufgrund ähnlicher Symptome eine diagnostische Unterscheidung erschwert sein kann (Wehkamp 2016), weist dies auf eine irrtümlich abweichende Kodierung hin, die möglicherweise durch unterschiedliche Ärzt:innen zustande kam. In Fällen, in welchen eine Differenzierung der beiden Erkrankungen nicht möglich ist, liegt eine Colitis indeterminata (ICD-Code K52.3) vor, diese Kodierung war jedoch nicht Bestandteil dieser Analyse.

Eine CED-Erstmanifestation tritt meist im jungen Erwachsenenalter auf, wobei die Inzidenz in der Gruppe der 15- bis 29-Jährigen am höchsten ist (Wehkamp 2016; Johnston/Logan 2008). Ein Großteil der in dieser Studie identifizierten inzidenten Patient:innen mit CED gehörte jedoch der Altersgruppe ≥40 Jahre an. Da einzelne Erkrankungsschübe mehrere Jahre auseinanderliegen können (Stallmach et al. 2012; Kucharzik et al. 2020), besteht die Möglichkeit, dass die gewählte Methodik (365 Tage diagnosefreie „Washout"-Periode) nicht ausreichte, prävalente Patient:innen vollständig auszuschließen. Verglichen mit den anderen Entitäten traten bei Patient:innen mit einer CED-Erstdiagnose Folgediagnosen seltener auf. Dies steht im Einklang mit epidemiologischen Studien, die zeigten, dass Patient:innen mit CED im Vergleich zu anderen IMID tendenziell weniger häufig sekundäre IMID-Erkrankungen aufweisen (Aletaha et al. 2019). Möglicherweise ist es auf das tendenziell jüngere Alter der Population dieser Patient:innen zurückzuführen. Aus einer aktuellen Kohortenstudie aus Deutschland geht jedoch hervor, dass bei Patient:innen mit einer CED und mittleren Krankheitsdauer von 1,3 (+/- 2,4 Jahre) 19,4% der Patient:innen eine Spondyloarthritis aufweisen (Rios Rodriguez et al. 2022). Auch hier ist wahrscheinlich die mangelnde interdisziplinäre Zusammenarbeit und das mangelnde Bewusstsein für extraintestinale Erkrankungen Grund für die niedrige Anzahl an Folgediagnosen.

Ein beträchtlicher Anteil der Patient:innen mit einer CED erhielt eine Verordnung für NSAR/Coxibe. Innerhalb der Subkohorten mit und ohne Folgediagnose stieg im vierten Beobachtungsjahr der Anteil der Patient:innen mit einer dementsprechenden Verordnung auf jeweils über ein Drittel (36,4% bzw. 35,6%). Grund könnte die Behandlung von Gelenkschmerzen sein, die bei Patient:innen mit CED als extraintestinale Symptome auftreten können (Arvikar/Fisher 2011). Während Coxibe bei Gelenkschmerzen bei CED eingesetzt werden können (Preiß et al. 2014), gelten NSAR aufgrund ihrer schubauslösenden Wirkung als kontraindiziert; insbesondere eine langfristige Behandlung mit NSAR wird nicht empfohlen (Tränkner et al. 2003; Harbord et al. 2016). In dieser Analyse wurden NSAR/Coxibe als aggregierte Therapieklasse betrachtet, jedoch weisen die Ergebnisse einer vorangegangenen Querschnittsanalyse (Leipe et al. 2023) darauf hin, dass der Anteil dieser Therapieklasse hauptsächlich durch Verschreibungen von NSAR getrieben wurde. Dies deutet darauf hin, dass eine interdisziplinäre Abklärung mit Hinzuziehung von Rheumatolog:innen nicht stattgefunden haben könnte, und verdeutlicht die Notwendigkeit eines interdisziplinären Therapiemanagements bei Patient:innen mit IMID.

Mittlere Zeit bis zur ersten Verordnung bei Patient:innen mit und ohne Folgediagnose differenziert nach Therapieklasse

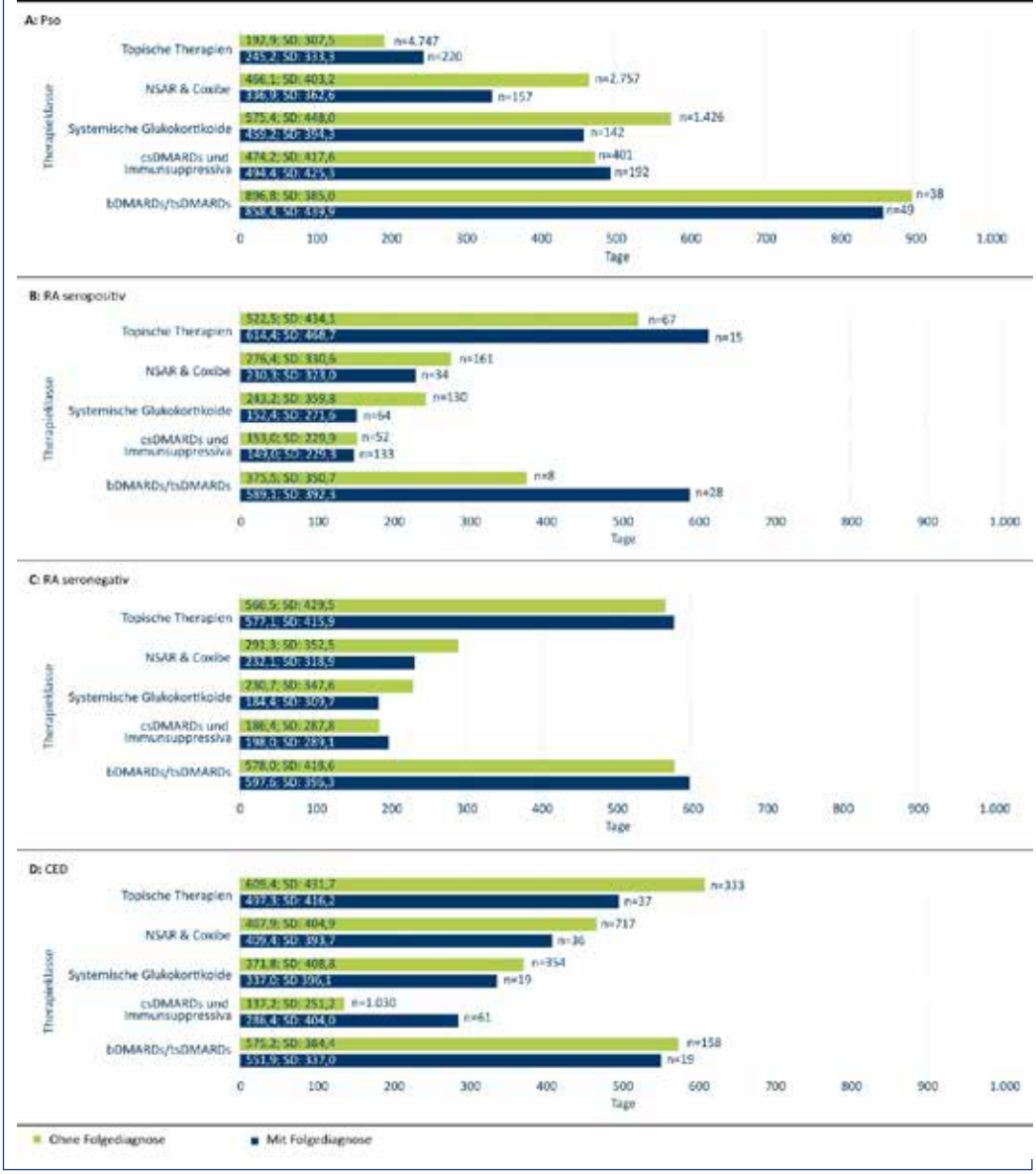


Abb. 4: Mittlere Zeit bis zur ersten Verordnung bei Patient:innen mit und ohne Folgediagnose differenziert nach Therapieklasse.

Eine deutliche Mehrheit der Patient:innen mit einer RA-Erstdiagnose wies eine dokumentierte seronegative RA-Diagnose auf. In der Literatur wird jedoch angenommen, dass schon zu Beginn der Erkrankung etwa die Hälfte der Patient:innen eine seropositive RA aufweisen (Myasoedova et al. 2020). Daher lassen sich hier mögliche Fehlkodierungen oder -diagnosen vermuten, weshalb eine Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist. Eine Therapie mit csDMARDs ist die empfohlene Erstlinientherapie bei Patient:innen mit RA (Schneider et al. 2020; Fiehn et al. 2018; Smolen et al. 2019), jedoch fiel der Anteil der Patient:innen mit einer entsprechenden Verordnung im Diagnosejahr eher gering aus. Da eine fehlende csDMARD-Therapie bei der Diagnose RA nicht mit den gültigen Leitlinien vereinbar wäre, könnte diese Diskrepanz auf einer fehlerhaften Dokumentation beruhen.

bDMARDs/tsDMARDs wurden verglichen mit den anderen definierten Therapieklassen in den betrachteten Entitäten eher selten eingesetzt. Im Zeitverlauf ließ sich jedoch insbesondere innerhalb der Subkohorten mit Folgediagnose ein Anstieg der Anteile derjenigen Patient:innen beobachten, die eine Verordnung für bDMARDs/tsDMARDs erhielten. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Tendenz ist, dass JAK-Inhibitoren zum einen (noch) nicht für alle Entitäten während des gesamten Beobachtungszeitraums zugelassen waren (Walter 2019; Pfizer 2019). Zum anderen werden bDMARDs/tsDMARDs generell erst bei mittelschweren und schweren Krankheitsverläufen sowie bei unzureichendem Ansprechen auf andere konventionelle Therapieklassen als Zweitlinientherapie empfohlen (Nast et al. 2017; Kucharzik et al. 2020; Preiß et al. 2014; Smolen et al. 2019; Gossec et al. 2020). Dies weist darauf hin, dass Patient:innen mit Folgediagnose möglicherweise tendenziell einen schwereren Verlauf aufgewiesen haben könnten als Patient:innen ohne Folgediagnose.

Die Stärke dieser Studie stellt die zugrundeliegende repräsentative Datenbasis dar, welche die Möglichkeit bot, anhand einer großen adjustierten und bundesweiten Stichprobe gesetzlich Versicherter das Versorgungsgeschehen authentisch abzubilden. GKV-Routinedaten werden unter Routinebedingungen erhoben und unterliegen daher keinen verzerrenden Einschränkungen, die bei Primärdatenerfassungen oder Registerdaten auftreten können, beispielsweise sind sie nicht auf bestimmte Fachdisziplinen beschränkt. Abrech-

Literatur

Aletaha, D. et al. (2019): Risk of developing additional immune-mediated manifestations: a retrospective matched cohort study. In: Advances in therapy 2019, 36: 1672-83.
Andersohn, F./Walker, J. (2016): Characteristics and external validity of the German health risk institute (HRI) database. In: Pharmacoepidemiology and drug safety 2016, 25: 106-9.
Arvikar, S./Fisher, M. (2011): Inflammatory bowel disease associated arthropathy. In: Current reviews in musculoskeletal medicine 2011, 4: 123-31.
Augustin, M. et al. (2011): Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis-Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic treatment with corticosteroids in psoriasis-health care provision far beyond the S3-guidelines]. In: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2011, 9: 833-9.
Cho, J./Feldman, M. (2015): Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. In: Nature medicine 2015, 21: 730-8.
El-Gabalawy, H./Guenther, L./Bernstein, C. (2010): Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. In: The Journal of rheumatology Supplement 2010, 85: 2-10.
Fiehn, C. et al. (2018): S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. In: Zeitschrift für Rheumatologie 2018, 77: 35-53.
Gladman, D. et al. (2005): Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. In: Annals of the rheumatic diseases 2005, 64: ii14-ii7.
Gossec, L. et al. (2020): EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. In: Annals of the Rheumatic Diseases 2020, 79: 700-12.
Harbord, M. et al. (2016): The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. In: Journal of Crohn's and Colitis 2016, 10: 239-54.
Högenauer, C. et al. (2019): Interdisziplinäres Management immunmediierter Erkrankungen – eine österreichische Perspektive. In: Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2019, 17: 108-24.
Johnston, R./Logan, R. (2008): What is the peak age for onset of IBD? In: Inflammatory bowel diseases 2008, 14: S4-S5.
Kucharzik, T. et al. (2020): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa-Living Guideline. In: Zeitschrift für Gastroenterologie 2020, 58: e241-e326.
Leipe, J. et al. (2023): Chronische Entzündungserkrankungen in Deutschland. In: Zeitschrift für Rheumatologie 2023, S. 1-10.
Mease, P./Armstrong, A. (2014): Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. In: Drugs 2014, 74: 423-41.
Moura, C. et al. (2015): Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. In: Arthritis research and therapy 2015, 17: 1-9.
Myasoedova, E. et al. (2020): Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. In: Annals of the rheumatic diseases 2020, 79: 440-4.
Nast, A. et al. (2017): S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2017: S1-S156.
Pfizer Deutschland GmbH (2019): Tofacitinib in der Rheumatologie: Indikation Psoriasis-Arthritis. In: Deutsches Ärzteblatt International 2019, 116: 33.
Preiß, J. et al. (2014): Aktualisierte S3-Leitlinie-„Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014. In: Zeitschrift für Gastroenterologie 2014, 52: 1431-84.
Rech, J. et al. (2020): Psoriatic arthritis epidemiology, comorbid disease profiles and risk factors: results from a claims database analysis. Rheumatology advances in practice 2020, 4: rkaa033.
Rios Rodriguez, V. et al. (2022): Presence of spondyloarthritis associated to higher disease activity and HLA-B27 positivity in patients with early Crohn's disease: Clinical and MRI results from a prospective inception cohort. In: Joint Bone Spine 2022, 89(5):105367.
Russell, A. et al. (2011): Quality of life in patients with immune-mediated inflammatory diseases. In: The Journal of Rheumatology Supplement 2011, 88: 7-19.
Schneider, M./Baseler, G./Funken, O. (2020): Management der frühen rheumatoiden Arthritis: Interdisziplinäre Leitlinie [Management of early rheumatoid arthritis: Interdisciplinary guideline]. In: Zeitschrift für Rheumatologie 2020, 79 (Suppl 1): 1-38.
Schöffski, O. et al. (2007): Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multi-center study. In: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2007, 5: 209-18.
Smolen, J. et al. (2019): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. In: Annals of the rheumatic diseases 2020, 79: 685-99.
Stallmach, A. et al. (2012): Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012: 286-309.
Tränkner, M. et al. (2003): Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind ein Risikofaktor für extraintestinale Manifestationen (EIM) bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In: Zeitschrift für Gastroenterologie 2003, 41: P112.
van Mens, L. et al. (2019): Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. In: Annals of the rheumatic diseases 2019, 78: 610-6.
Vander Cruyssen, B. et al. (2007): The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. In: Annals of the Rheumatic Diseases 2007, 66(8):1072-1077.
Walter, M. (2019): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Januskinase-Hemmung gegen Colitis ulcerosa. In: Deutsches Ärzteblatt International 2019, 116: 323.
Wehkamp, J. (2016): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: Deutsches Ärzteblatt International 2016, 113: 72-82.
Zink, A./Minden, K./List, S. (2010): Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In: Robert Koch-Institut: Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010, 49.

nungsdaten sind jedoch davon abhängig, wie im klinischen Alltag kodiert wird, beispielsweise können Fehlkodierungen auftreten. Das Längsschnittdesign ermöglichte Einblicke in den Krankheits- und Therapieverlauf. Aufgrund von Datenschutzrichtlinien war der Beobachtungszeitraum jedoch auf vier Jahre nach initialer Diagnose beschränkt. Das deskriptive, explorative Studiendesign ließ zudem keine kausale Interpretation der Ergebnisse zu. Außerdem ließen sich mit der zugrundeliegenden Datenbasis Krankheitsschweregrad und die Einnahme von Over-the-Counter-Präparaten nicht abbilden. Eine für die Patient:innen individuelle Untersuchung von Krankheits- und Therapieverlauf war nicht vorgesehen. Zudem wurden die Fachrichtungen der für die Erst- und Folgediagnosen sowie für die Arzneimittelverordnungen zuständigen Ärzt:innen nicht analysiert.

Die Ergebnisse weisen auf einen Verbesserungsbedarf bei der Kooperation unterschiedlicher Fachdisziplinen, insbesondere zwischen Derma- und Rheumatologie, bei der Diagnostik und Therapiesteuerung von IMID-Folgeerkrankungen hin. <<

Course of disease and drug use in chronic inflammatory diseases in Germany: longitudinal analysis of psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and chronic bowel disease

Background: Chronic inflammatory diseases (IMID) are a group of systemic diseases that require interdisciplinary care, especially when secondary IMID occur in parallel. The aim of the study was to describe the course of the disease and therapy based on new IMID cases.

Methodology: A retrospective longitudinal analysis was conducted using billing data from the German statutory health insurance. Incident patients with IMID were observed over four years from the time of diagnosis in 2014 for the development of further IMID. The drug therapy course was investigated using predefined therapy classes.

Results: In 2014, 13,970 incidence patients with one of the defined disease entities were identified, a large proportion of whom had a psoriasis diagnosis. Psoriatic arthritis was the most common documented subsequent diagnosis in psoriasis patients. Medication prescriptions were partly not in line with guidelines. In the four years of observation, more than 10% of psoriasis patients with a subsequent diagnosis received glucocorticoids. In IBD patients, more than one third received NSAIDs or coxibs in the fourth year of observation.

Keywords

Chronic inflammatory diseases, epidemiology, medication, SHI routine data, real-world evidence

Danksagung

Für die Konzeption der Analyse und die wertvollen Anregungen bedanken wir uns bei C. Feig und V. Straub von der HGC Healthcare Consultants GmbH und für die redaktionelle Unterstützung bei Dr. A. Moll von der Dorothea Küsters Life Science Communications GmbH. Diese Tätigkeiten wurden durch die Janssen-Cilag GmbH honoriert.

Annex/Anlage

Eine Anlage ist unter folgendem Link downloadbar:
https://bit.ly/3L2z29a

Autorenerklärung

Die Analyse erfolgte mit finanzieller Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH und wurde von der HGC Healthcare Consultants GmbH in Düsseldorf durchgeführt. Die Autor:innen verzeichnen Vortragshonorare von und eine Beratertätigkeit für die Janssen-Cilag GmbH oder sind Mitarbeiter:innen der Janssen-Cilag GmbH. Dr. Rouven Hecht und Marit Röcken sind Mitarbeiter:innen der Janssen-Cilag GmbH Deutschland. Frau Valeria Weber und Frau Karina C. Manz sind Mitarbeiterinnen am IGES Institut in Berlin. Frau PD Dr. Hildrun Haibel, Frau PD Dr. Irina Blumenstein und alle weiteren Autor:innen haben unentgeltlich an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet.

Zitationshinweis

Haibel H., Blumenstein, I.: „Krankheitsverlauf und Arzneimitteleinsatz bei chronischen Entzündungserkrankungen in Deutschland: Längsschnittanalyse von Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und chronischen Darmerkrankungen“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (2/23), S. 71–78. http://doi.org/10.24945/MVF.02.23.1866-0533.2497

Priv.-Doz. Dr. med. Hildrun Haibel ORCID: 0000-0002-5180-1831



studierte in Leipzig und Berlin Humanmedizin. Sie hat zu axialer Spondyloarthritis promoviert und habilitiert. Sie ist Internistin, Fachärztin für Rheumatologie und in der Rheumatologie der Charité am Campus Benjamin Franklin tätig. Als Principal Investigator ist sie an der Konzeption, Durchführung, Auswertung und Publikation klinischer Studien beteiligt und Mitglied der Assessments of SpondyloArthritis international Society (ASAS) und der DGRH. Kontakt: Hildrun.Haibel@charite.de

Priv.-Doz. Dr. med. Irina Blumenstein



studierte an der Univ. Tübingen Medizin, promovierte und habilitierte im Bereich der Inneren Medizin und ist tätig als Oberärztin der Medizinischen Klinik 1 am Universitätsklinikum Frankfurt. Sie ist Assistenzprofessorin für Innere Medizin, Leiterin der klin. Abteilung für entzündliche Darmerkrankungen (CED), Leiterin der klin. CED-Studieneinheit am Univ.-klinikum und vertritt im Rahmen der Inflammation Center-Initiative von Janssen-Cilag GmbH die Gastroenterologie des Univ.-klinikums Frankfurt. Kontakt: Irina.Blumenstein@kgu.de