

## Risikofaktoren für Sepsis unter anti-TNF Therapie

Strangfeld A<sup>1</sup>, Hierse F<sup>1</sup>, Manger B<sup>2</sup>, von Hinüber U<sup>3</sup>, Rockwitz K<sup>4</sup>, Listing J<sup>1</sup>, Zink A<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>German Rheumatism Research Centre, Berlin, <sup>2</sup>Department of Medicine 3, University Erlangen,

<sup>3</sup>Rheumatologist, Hildesheim, <sup>4</sup>Rheumatologist, Goslar, <sup>5</sup>Charité University Medicine Berlin

**Hintergrund:** Die Entwicklung einer Sepsis ist eine gefürchtete Komplikation einer schwerwiegenden Infektion, 30-50% der Erkrankten versterben trotz maximaler Therapie. Vor dem Hintergrund, dass das Risiko für bakterielle Infektionen bei Patienten unter immunsuppressiver Medikation erhöht ist, wollten wir das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis bei RA-Patienten unter Biologika-Therapie untersuchen und potentielle Risikofaktoren identifizieren.

**Methoden:** Daten des deutschen Biologika-Registers RABBIT wurden für die Analyse herangezogen. Um den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf die Entwicklung einer Sepsis zu untersuchen wandten wir Cox proportional hazard Regressionmodelle an und adjustierten mit inverse probability weighting für mögliche Verzerrungen durch unterschiedliche Patienteneigenschaften und den Schweregrad der Erkrankung.

**Ergebnisse:** Die rohen Inzidenzraten septischer Ereignisse waren in der Gruppe der Biologika-naiven Patienten am niedrigsten und am höchsten in der Gruppe derjenigen Patienten, die bereits gegenüber einer Biologika-Therapie exponiert waren, die diese aber beendet hatten und nur noch konventionelle DMARDs und/oder Glukokortikoide erhielten (Tabelle).

	n	Patientenjahre	Sepsis	Rate / 1000 PJ (KI)	Verstorben
Anti-TNF	4,111	10938	31	2.8	11 (36%)
RTX	961	1026	5	4.9	5 (100%)
DMARD-Kontrollen	2316	5578	14	2.5	9 (64%)
Patienten, die eine Biologika-Therapie abbrechen	2038	2340	34	14.5	26 (77%)

Tabelle. Rohe Sepsisraten und 95% Konfidenzintervall (KI) sowie Mortalitätshäufigkeit

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse fanden wir ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Sepsis mit zunehmendem Alter (Hazard Rate (HR) pro 10 Jahre 1.6 (95%KI [1.2–2.1]), Anzahl von Komorbiditäten (HR=1.3 [1.1–1.4] pro zusätzlicher weiterer Erkrankung), und Therapie mit Glukokortikoiden (HR=1.3 [1.1-1.5] pro 5 mg/d Dosissteigerung). Eine Verbesserung in der Funktion hingegen reduzierte das Risiko (HR=0.91 [0.8–0.9] pro 10%iger Verbesserung im FFbH).

Geschlecht, eine Therapie mit MTX, Leflunomid oder anderen DMARDs, sowie eine laufende Therapie mit TNF-Inhibitoren oder anderen Biologika waren nicht mit einem Risiko für die Entwicklung einer Sepsis assoziiert.

Die Zeit nach dem Absetzen einer anti-TNF Therapie hingegen war mit einem signifikant erhöhten Risiko ( $p < 0.0001$ ) für die Entwicklung einer Sepsis assoziiert. Nach Adjustierung für Alter, Anzahl der Komorbiditäten, Glukokortikoid-Behandlung und Krankheitsaktivität war, verglichen mit einer konventionellen DMARD-Behandlung, das Risiko für eine Sepsis in den ersten 6 Monaten nach Absetzen der Therapie um das 5.3-fache erhöht (KI [2.7-10.4]).

**Schlussfolgerung:** Die Periode direkt nach dem Absetzen einer anti-TNF-Therapie ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Sepsis assoziiert. Dies bedeutet, dass Patienten nach dem Absetzen einer anti-TNF-Therapie besonders gründlich überwacht werden müssen, besonders, wenn die Therapie wegen einer Infektion abgesetzt werden musste.

**Finanzierung:** RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch Abbott, Amgen/Biovitrum, BMS, Essex, Roche, UCB und Wyeth unterstützt.