

## **Der Einfluss der Biologikatherapie auf das Risiko von Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen**

**Richter, Adrian**<sup>1</sup>, **Strangfeld, Anja**<sup>1</sup>, **Schneider, Matthias**<sup>2</sup>, **Klopsch, Thilo**<sup>3</sup>, **Kapelle, Andreas**<sup>4</sup>, **Kaufmann, Jörg**<sup>5</sup>, **Zink, Angela**<sup>1</sup>, **Listing, Joachim**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Programmbereich Epidemiologie, Berlin

<sup>2</sup> Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf

<sup>3</sup> Rheumatologische Praxis, Neubrandenburg

<sup>4</sup> Praxis, Hoyerswerda

<sup>5</sup> Praxis Dr. Jörg Kaufmann, Ludwigsfelde

### **Einleitung**

Seit über zehn Jahren werden zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) Biologika, insbesondere Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  Inhibitoren (TNFi), erfolgreich eingesetzt. Zuvor vermutete man einen positiven Effekt von TNFi auch bei der Behandlung von Patienten mit diagnostizierter Sepsis, welcher in klinischen Studien nicht bestätigt werden konnte. Unser Ziel ist die Untersuchung des Einflusses der Biologikatherapie bezüglich der Prävention von Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen (SI).

### **Methoden**

Untersucht wurde der Outcome schwerwiegender Infektionen (n=947) bei Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT. Die Risiken eine (i) Sepsis innerhalb von 30 Tagen oder (ii) ohne (bekannte) Sepsis innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der SI zu versterben, wurden mittels multinomialer Regression modelliert. Neben dem Einfluss der Biologika- und Glukokortikoidtherapie wurde für Alter, Geschlecht, körperliche Funktion (FFbH) sowie Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung adjustiert. Sensitivitätsanalysen erfolgten (a) in einer Subpopulation von Patienten mit Pneumonien, (b) durch die Restriktion von Patienten mit synthetischer Therapie auf biologika-naive Patienten und (c) der Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Daten bzw. Dropouts.

### **Ergebnisse**

135 von 947 Patienten entwickelten 137 Sepsen, in 85/135 Patienten verlief die Sepsis tödlich. Ohne Sepsis verstarben 53 Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der SI. Das adjustierte Risiko (Odds Ratio (OR)) für eine Sepsis war bei Patienten mit höherem Alter und chronischer Nierenerkrankung signifikant erhöht (Tabelle). Die Behandlung mit Biologika zum Zeitpunkt der Infektion hatte einen signifikant protektiven Effekt (Tabelle). Risikofaktoren für Mortalität nach SI waren höheres Alter, Hochdosis-Glukokortikoide und Herzinsuffizienz, Patienten unter Biologikatherapie und mit besserer Funktion hatten ein signifikant geringeres Risiko. Diese Ergebnisse bestätigten sich in Sensitivitätsanalysen.

	Sepsis		Tod	
	OR	95% KI	OR	95% KI
Alter (je 10 Jahre)	1.41	[1.15; 1.74]	2.47	[1.61; 3.79]
Geschlecht (männlich vs weiblich)	0.99	[0.63; 1.55]	1.45	[0.74; 2.83]
FFbH (je 10% Verbesserung)	0.92	[0.84; 1.00]	0.86	[0.76; 0.98]
Glukok. (<5 mg/d=Referenz)				
Glukok. (5- <10 mg/d vs. Ref.)	1.26	[0.82; 1.93]	0.93	[0.47; 1.83]
Glukok. (≥10 mg/d vs. Ref.)	1.66	[0.96; 2.88]	2.40	[1.04; 5.55]
TNFi (Ref.: csDMARDs)	0.64	[0.42; 0.97]	0.48	[0.24; 0.95]
Andere Biologika (Ref.: csDMARDs)	0.45	[0.25; 0.80]	0.16	[0.05; 0.54]
Herzinsuffizienz (Ja vs Nein)	1.38	[0.74; 2.56]	3.56	[1.73; 7.33]
Chronische Nierenerkrankung (Ja vs Nein)	1.93	[1.19; 3.14]	1.51	[0.72; 3.17]

**15-097 TAB** Tabelle: Ergebnisse (ORs) der multinomialen Regression. Die adjustierten Odds Ratios beschreiben eine Erhöhung oder Verringerung bezüglich der Risiken von Sepsis oder Tod. Vergleichsgruppe: Patienten mit schwerwiegenden Infektionen, bei denen keine Sepsis auftrat und die nicht innerhalb von 90 Tagen verstarben

## Schlussfolgerung

Diese Studie legt einen protektiven Effekt der Biologika bezüglich der Prävention von Sepsen nach SI nahe und steht damit im Einklang mit Ergebnissen experimenteller Studien[1]. Zur Validierung dieser Ergebnisse sind spezifische Untersuchungen für virale und bakterielle Infektionen sowie für jedes einzelne Biologikum notwendig.

**Referenzen:** [1] Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. Nature 1987; 330:662-664

**Finanzierung:** RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Pfizer, Roche und UCB unterstützt.