



# Langzeitbeobachtung der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Biologika in Deutschland: Behandlungsanamnese und aktuelle Therapie



Zink A<sup>1</sup>, Kary S<sup>1</sup>, Rau R<sup>2</sup>, Stoyanova-Scholz M<sup>3</sup>, Babinsky K<sup>4</sup>, von Hinüber U<sup>5</sup>, Kamenz U<sup>1</sup>, Listing J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dt. Rheuma-Forschungszentrum Berlin <sup>2</sup>Ev. Fachkrankenhaus Ratingen <sup>3</sup>Klinikum Duisburg, Klinik für Rheumatologie

<sup>4</sup>rheumatologische Schwerpunktpraxis, Halle <sup>5</sup>rheumatologische Schwerpunktpraxis, Hildesheim

## Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

**Einleitung:** Die Langzeitbeobachtung „Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologikatherapie, RABBIT“ hat zum Ziel, je 1.000 RA-Patienten mit einer Neuverordnung von Etanercept (ETA), Infliximab (INF) oder (seit 1.1.2003) Anakinra sowie 2.000 Patienten mit einer Neuverordnung eines konventionellen DMARDs nach mindestens einem Therapieabbruch (Kontrollgruppe, KG) über fünf Jahre zu beobachten. Nach Zulassung von Adalimumab sollen auch neu auf dieses Biologikum eingestellte RA-Patienten in die Langzeitbeobachtung eingeschlossen werden.

### Patienten und Methoden:

Die Patienten wurden konsekutiv seit Mai 2001 in rheumatologischen Praxen und Kliniken (89 im November 2002 und 116 im Mai 2003) eingeschlossen. Wir berichten Daten zur Behandlung bei Therapiebeginn und nach 3 bzw. 6 Monaten für die bis Ende November 2002 aufgenommenen Patienten (334 ETA, 238 INF, 394 KG; Stand Abstract) sowie entsprechende aktualisierte Daten (blaue Schrift) mit Stand Ende Mai 2003 (426 ETA, 295 INF, 502 KG).

Da nicht alle Patienten über den gesamten Zeitraum beobachtet wurden, haben wir Methoden der Überlebenszeitstatistik (Kaplan-Meier-Methode) benutzt, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs in Abhängigkeit von der Therapiedauer zu berechnen (Therapiebeendigungen wegen Remission wurden hierbei nicht berücksichtigt). Über Anakinra-Fälle wird aufgrund des späteren Teilnahmebeginns noch nicht berichtet.

### Ergebnisse:

In den beiden Anti-TNF-alpha-Gruppen hatten zuvor mehr als 90% der Patienten MTX und zwei Drittel bis drei Viertel Leflunomid (LEF) erhalten (Tab.1). Unmittelbar vor Einschluss in RABBIT hatten 31% der ETA- und 36% der INF-Patienten eine Kombination von zwei Basistherapeutika. Eine Dreifachkombination hatten 5% der ETA- und 7% der INF-Patienten.

**Tab.1: Frühere Basistherapien (in % der Patienten) Stand 30.11.02, in Klammern Stand 31.05.03**

Basistherapie	Etanercept	Infliximab	Kontrolle
MTX	91,5 (90,6)	93,6 (92,8)	67,9 (68,3)
Leflunomid	75,7 (73,8)	66,7 (66,9)	18,5 (13,5)
SASP	62,3 (61,1)	60,7 (59,7)	47,0 (46,2)
Antimalariamittel	47,1 (45,8)	48,3 (45,4)	34,2 (31,5)
Cyclosporin A	24,3 (20,5)	22,3 (18,1)	5,1 (3,0)
Gold parenteral	38,3 (36,3)	38,0 (37,5)	32,4 (29,4)
Biologika	6,7 (7,8)	12,0 (14,7)	4,4 (3,8)

Im Hinblick auf die bei Beobachtungsbeginn begonnene Therapie wurden 9% der INF-Patienten mit einer Monotherapie behandelt. Weitere 62% der INF-Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit MTX und 15% mit LEF. ETA-Patienten wurden in 45% der Fälle mit einer Monotherapie behandelt, 28% mit einer Kombinationstherapie mit MTX, 11% mit LEF. Die Patienten in der Kontrollgruppe wurden in 52% der Fälle auf eine Kombinationstherapie eingestellt.

Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs nach 3 und 6 Monaten gibt Tab. 2 zum Stand 11/02 (Abstract) sowie aktualisiert für den längeren Zeitraum bis 12 Monate zum Stand 05/03 wieder. Hauptgründe für Therapiewechsel waren unerwünschte Ereignisse (UE) sowie Wirkversagen. Bei ETA-Patienten wurde vorwiegend Wirkversagen und bei INF-Fällen vorwiegend Unverträglichkeit als Grund angegeben.

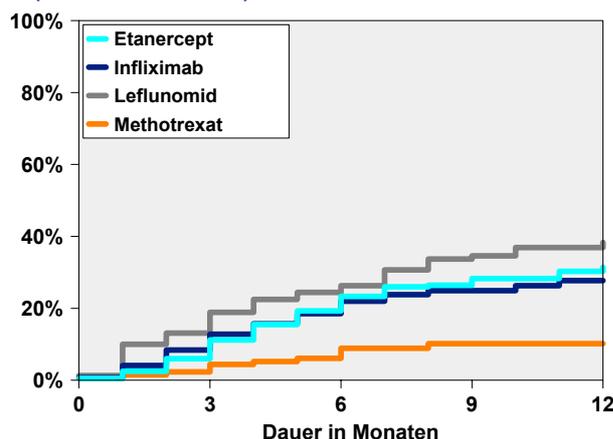
**Tab.2: Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs in %**

Therapiewechsel nach Gründen	nach 3 Mon.	nach 6 Mon.	nach 6 Mon.	nach 12 Mon.
	Stand	11/ 02	Stand	05/ 03
wegen Wirkversagen				
Etanercept	6,8	14,3	13,6	17,6
Infliximab	2,0	6,9	6,9	8,6
wegen SUE / UE				
Etanercept	4,5	7,9	7,1	12,7
Infliximab	9,3	15,6	14,9	21,2
<b>Insgesamt *</b>				
Etanercept	13,5	25,5	23,3	31,4
Infliximab	12,7	22,5	22,0	27,7

\* Einschließlich sonstiger Gründe. Wegen der Möglichkeit des Zusammentreffens mehrerer Gründe ist die Summe der Einzelwahrscheinlichkeiten i.allg. größer als die Gesamtwahrscheinlichkeit.

Bezüglich der Therapiekontinuität insgesamt gab es keine Unterschiede zwischen INF und ETA, allerdings eine signifikant höhere Therapiekontinuität für die MTX-Patienten. Dieses Ergebnis wurde durch die aktuellen Daten bestätigt.

**Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruches in %: ETA-/ INF- Patienten im Vergleich zu Kontrollen unter LEF oder MTX (aktualisierte Daten)**



**Schlussfolgerung:** TNF-alpha-Inhibitoren werden in Deutschland derzeit in der Regel nach Versagen von mindestens zwei konventionellen Basistherapeutika, darunter MTX, verordnet. Zuvor werden häufig auch Therapien mit LEF sowie unterschiedliche Kombinationstherapien versucht.

Wechsel einer Anti-TNF-alpha-Therapie sind etwas häufiger als in klinischen Studien, was damit zusammenhängen mag, dass im Praxisalltag rascher als in Studien eine kostspielige Therapie abgebrochen wird, wenn sie nicht den gewünschten Erfolg bringt.

**Finanzierung:** Gemeinsame Projektförderung durch Essex Pharma, Wyeth Pharma und (seit 1.1.2003) Amgen GmbH. In Kürze ist auch die Teilnahme von Abbott GmbH & Co. KG vorgesehen.

**Wissenschaftlicher Beirat:** Dr. C Antoni, Erlangen; Prof. P Herzer, München; Prof. J Kekow, Magdeburg; Prof. M Schneider, Düsseldorf