

# Tocilizumab ist ähnlich effektiv bei Patienten mit bis zu zwei vorherigen bDMARD Versagen wie in der Ersttherapie

Baganz L<sup>1</sup>, Strangfeld A<sup>1</sup>, Kekow J<sup>2</sup>, Busmann A<sup>3</sup>, Krause A<sup>4</sup>, Stille C<sup>5</sup>, Listing J<sup>1</sup>, Richter A<sup>1</sup>, Zink A<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, <sup>2</sup> Wissenschaftlicher Beirat Vogelsang-Gommern, <sup>3</sup> Rheumatologie Geilenkirchen, <sup>4</sup> Rheumatologie Berlin, <sup>5</sup> Rheumatologie Hannover, <sup>6</sup> Charité Universitätsmedizin Berlin

## Hintergrund

In Deutschland wird Tocilizumab (TCZ) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) sowohl bei biologika-naiven als auch bei Patienten mit vorherigem (b)DMARD Versagen eingesetzt. Wir untersuchten Effektivität und Retentionsraten von TCZ bei RA-Patienten stratifiziert nach bDMARD-Versagen.

## Methodik

Analysiert wurden Daten von 885 RA-Patienten des Biologikaregisters RABBIT, die zwischen 2009 und 2015 mit Beginn einer TCZ-Therapie eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden nach der Anzahl vorheriger bDMARD-Versagen stratifiziert.

Angewandt wurden:

- Kaplan-Meier Methode zur Untersuchung der Retentionsraten innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn
- lineare gemischte Modelle zur Untersuchung der Effektivität (Reduktion des DAS28-BSG) nach 3, 6 und 12 Monaten
- multiple Imputationen für fehlende Werte des DAS28 und LOCF für fehlende Glukokortikoid-Dosen

## Ergebnisse

### Patienten

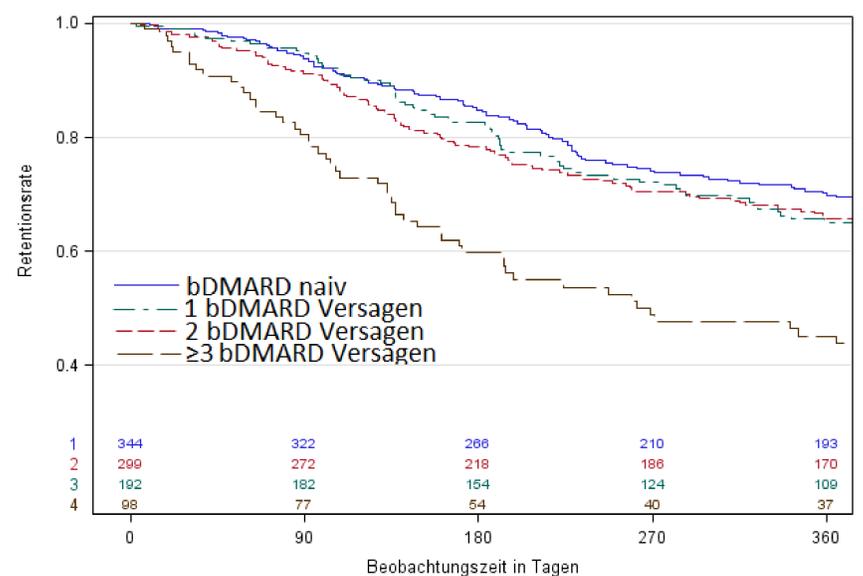
Bei Patienten mit mehreren vorherigen bDMARD-Versagen war das durchschnittliche Alter geringer als bei Patienten mit einer Tocilizumab-Erstlinientherapie. Die Krankheitsdauer war hingegen länger und die Krankheitslast insgesamt erhöht. Die Anzahl der Komorbiditäten war insbesondere bei Patienten der Viertlinientherapie erhöht; nahezu jeder zweite Patient hatte drei oder mehr Komorbiditäten.

	Tocilizumab-Therapie als			
	Erstlinie	Zweitlinie	Drittlinie	Viertlinie
<b>Patientenzahl</b>	318	286	186	95
<b>Anzahl weibl. Patienten (%)</b>	239 (75.2)	227 (79.4)	149 (80.1)	77 (81.1)
<b>Alter in Jahren</b>	58.0 (12.5)	56.4 (12.4)	<b>55.7 (12.7)</b>	<b>54.6 (14.8)</b>
<b>Krankheitsdauer in Jahren</b>	8.0 (7.4)	<b>11.6 (8.5)</b>	<b>13.3 (9.2)</b>	<b>15.3 (9.9)</b>
<b>vorherige TNFi, n (%)</b>		262 (91.6)	185 (99.5)	95 (100)
<b>vorherige andere bDMARDs, n (%)</b>		17 (6.3)	24 (15.1)	57 (64.2)
<b>DAS28-BSG</b>	5.1 (1.3)	5.2 (1.3)	5.2 (1.3)	<b>5.5 (1.3)</b>
<b>Glukokortikoide, mg/d</b>	5.1 (5.7)	4.8 (4.8)	5.9 (8.2)	5.4 (5.1)
<b>Physische Funktion (FFbH)</b>	65.8 (23)	<b>60.5 (24.5)</b>	62.1 (23.6)	<b>56.1 (23.9)</b>
<b>Fatigue</b>	5.0 (2.9)	<b>5.5 (2.8)</b>	<b>5.6 (2.5)</b>	<b>6.3 (2.4)</b>
<b>1 Komorbidität, n (%)</b>	83 (26.1)	65 (22.7)	59 (31.7)	14 (14.7)
<b>2 Komorbiditäten, n (%)</b>	57 (17.9)	50 (17.5)	35 (18.8)	16 (16.8)
<b>≥3 Komorbiditäten, n (%)</b>	96 (30.2)	<b>111 (38.8)</b>	51 (27.4)	<b>45 (47.4)</b>
<b>Rheumafaktor positiv, n (%)</b>	217 (71.9)	208 (75.1)	132 (72.9)	64 (68.1)

Tabelle 1: Patientencharakteristika zu Baseline. Die Angaben sind Mittelwerte (SD) sofern nicht anders angegeben. Fett gedruckte Werte sind signifikant im Vergleich zu Tocilizumab als Erstlinientherapie (p < 0,05).

## Retentionsraten

Die Kontinuität der TCZ-Therapie war nur bei Patienten mit mit  $\geq 3$  bDMARD Versagen signifikant verringert. Unerwünschte Ereignisse (UEs) waren der häufigste Grund für ein Therapieende in allen Strata.



Grafik 1: Verbleib auf TCZ Therapie stratifiziert nach der Anzahl vorheriger bDMARD Versagen.

## Effektivität

Im Mittel erreichen Patienten mit  $\leq 2$  bDMARD-Versagen eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 < 3.2), dagegen Patienten mit  $\geq 3$  bDMARD-Versagen nur eine moderate Krankheitsaktivität ( $3.2 \leq \text{DAS28} < 5.1$ ).

	DAS28			
	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 12
<b>Erstlinie</b>	5.2	3.0 [2.8; 3.2]	2.8 [2.6; 3.0]	2.9 [2.6; 3.1]
<b>Zweitlinie</b>	5.2	3.2 [3.0; 3.3]	3.0 [2.8; 3.2]	3.0 [2.8; 3.2]
<b>Drittlinie</b>	5.2	3.2 [3.0; 3.5]	3.1 [2.9; 3.4]	3.0 [2.7; 3.3]
<b>Viertlinie</b>	5.2	3.6 [3.2; 3.9]	3.4 [3.1; 3.7]	3.3 [2.9; 3.7]

Tabelle 2: Adjustierte Mittelwerte des Baseline DAS28 und geschätzte Mittelwerte, sowie 95%-Konfidenzintervalle des DAS28 adjustiert für folgende Baseline Variablen: Alter, Krankheitsdauer, physische Funktion, DAS28 und Anzahl der Komorbiditäten.

## Glukokortikoide

Während des Follow-Up wurden die Glukokortikoid-Dosen bei Patienten mit 0 oder 2 bDMARD Versagen im Mittel um 1.5 mg/d und in den anderen Strata um ca. 1 mg/d reduziert.

	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 12
<b>Erstlinie</b>	5.1 [4.5; 5.7]	4.0 [3.5; 4.6]	3.4 [2.9; 3.8]	3.1 [2.6; 3.6]
<b>Zweitlinie</b>	4.8 [4.2; 5.4]	4.4 [3.8; 5.0]	3.7 [3.2; 4.2]	3.4 [2.9; 3.9]
<b>Drittlinie</b>	5.9 [4.7; 7.0]	4.9 [4.2; 5.6]	4.1 [3.5; 4.8]	4.1 [3.3; 5.1]
<b>Viertlinie</b>	5.4 [4.4; 6.5]	4.6 [3.7; 5.5]	4.7 [3.7; 5.6]	4.2 [3.2; 5.2]

Tabelle 3: Mittlere Glukokortikoid-Dosis zu Baseline und während des Follow-Up (unadjustiert), sowie 95%-Konfidenzintervalle.

## Schlussfolgerung

Bei biologika-naiven und Patienten mit bis zu 2 vorherigen TNFi-Versagen ist TCZ ähnlich effektiv. Die Mehrheit dieser Patienten erreicht eine niedrige Krankheitsaktivität. Bei Patienten mit  $\geq 3$  bDMARD-Versagen sind Effektivität und Kontinuität der TCZ-Therapie hingegen geringer. Trotz der Fortschritte der RA-Behandlung und der Zunahme von Therapieoptionen in den letzten Jahren verbleibt eine kleine Patientengruppe mit schwer zu kontrollierender Krankheitsaktivität.

RABBIT wird gemeinsam durch AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, MSD SHARP & DOHME, Pfizer, Roche, Samsung und UCB unterstützt. Die Studienleitung hat volle akademische Freiheit.

Herzlichen Dank an alle Rheumatologen, die RABBIT aktiv unterstützen. Dies sind insbesondere: : Kaufmann J, Klopsch T, Krause A, Liebhaber A, Rockwitz K, Eisterhues C, Bergerhausen H, Tony H, Busmann A, Gräßler A, von Hinüber U, Demary W, Kapelle A, Wassenberg S, Kekow J, Burmester G, Wilden E, Ochs W, Zinke S, Richter C, Dockhorn R, Krummel-Lorenz B, Remstedt S, Edelmann E, Bohl-Bühler M, Meier L, Balzer S, Berger S, Stille C, Aringer M, Kellner H, Schwarze I, Tremel H, Pick D, Bruckner A, Richter C, Röser M, Ständer E, Lebender S, Krüger K, Körber H, Kühne C, Fricke-Wagner H, Wiesmüller G, Weiß K, Thiele A, Karberg K, Müller L, Harmuth W, Herzer P, Schulze-Koops H, Grünke M, Zänker M, Burmester G, Backhaus M, Haas F, Braun J, Sörensen H, Späthling-Mestekemper S, Dexel T, Alliger K, Schneider M, Iking-Konert C, Moosig F, Krause D, Hamann F, Manger K, Schmitt-Haendle M, Schuch F, Wendler J, Kleinert S, Möbius C, Grebe T, Menne H, Walter J, Reck A, Karger T, Fliedner G, Gauler G, Seifert A, Gause A, Häntsch J, Prothmann U, Rech J, Biewer W, Leumann K, Eidner T, Feuchtenberger M, Gause A, Euler H, Möbius E, Zeh G, Fischer K, Riechers E