

# Perforationen des unteren Darmtrakts sind unter Tocilizumab häufiger als unter anderen Biologika- oder csDMARD-Therapien und präsentieren sich mit untypischen Symptomen

A Strangfeld<sup>1</sup>, A Richter<sup>1</sup>, B Siegmund<sup>2</sup>, P Herzer<sup>3</sup>, K Rockwitz<sup>4</sup>, W Demary<sup>5</sup>, M Aringer<sup>6</sup>, Y Meißner<sup>1</sup>, A Zink<sup>1,2</sup>, J Listing<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Epidemiologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin; <sup>2</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin; <sup>3</sup>Wissenschaftlicher Beirat, München; <sup>4</sup>Rheumatologin, Goslar; <sup>5</sup>Rheumatologie, Hildesheim; <sup>6</sup>Innere Medizin III, Rheumatologie, Universität Dresden

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie

RA.36

## Hintergrund

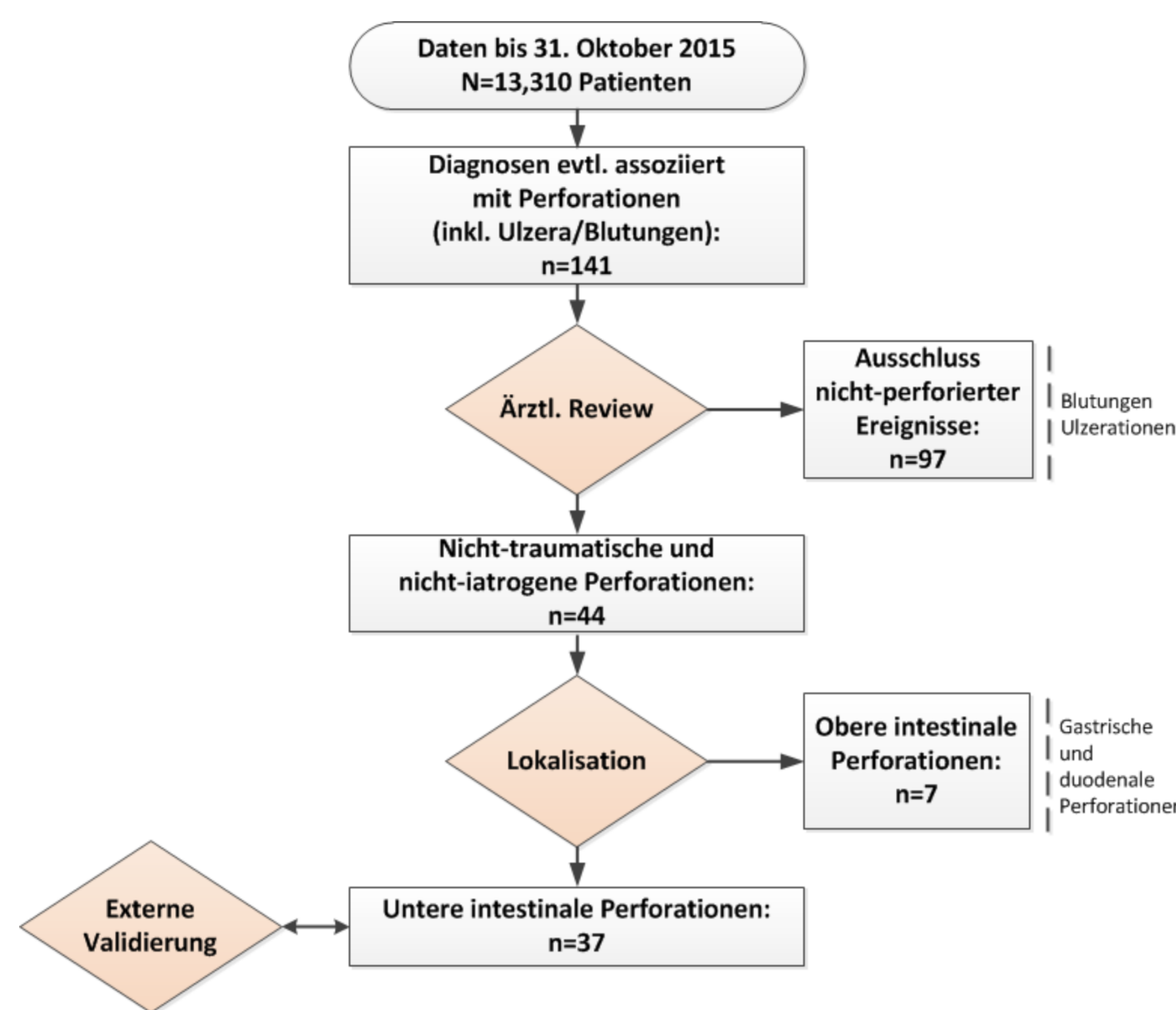
In randomisierten klinischen Studien wurden unter Tocilizumab erhöhte Raten von Perforationen des unteren Darmtraktes (LIP) beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses blieb unklar. Vergleichende Untersuchungen von Tocilizumab, anderen Biologika oder konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) zur Inzidenz von LIP bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) fehl(t)en.

## Methodik

Datenbasis: Patienten mit RA aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT.

Alle Patienten mit Perforationen des Darmtraktes wurden intern und extern validiert (Grafik 1).

Zur Berechnung der Therapieexposition wurde ein drei-Monats-Fenster verwendet.



Grafik 1: Auswahl- und Validierungsprozess von Patienten mit unteren intestinalen Perforationen.

## Ergebnisse

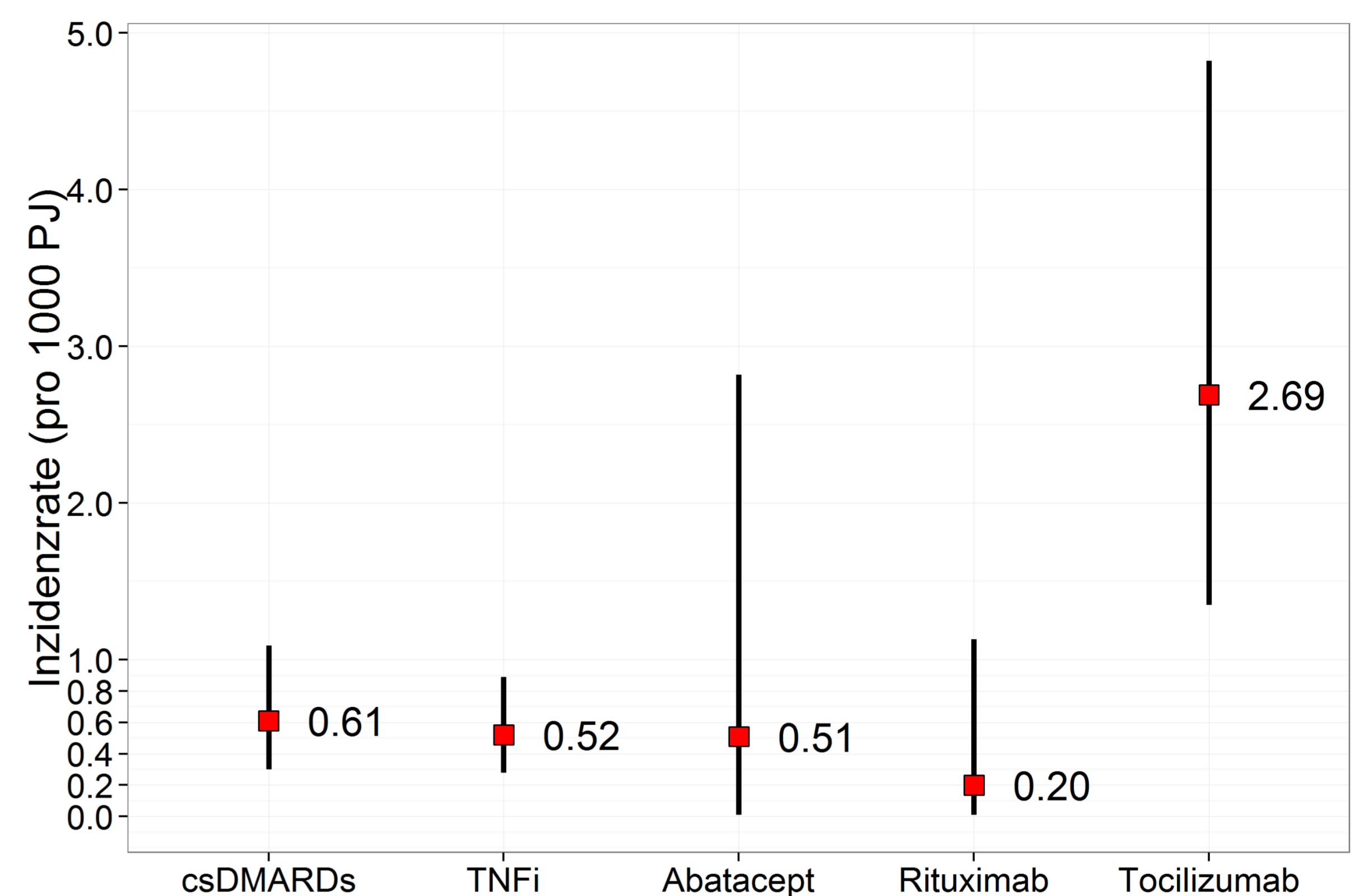
Insgesamt traten in 53.972 Patientenjahren 37 LIPs auf: 32 im Kolon/Sigma, 4 im Appendix vermiformis, 1 im terminalen Ileum. Die Charakteristika aller Patienten zu Baseline und von Patienten mit LIP sind in Tabelle 1 dargestellt. 28 der 37 LIP Patienten erhielten Glukokortikoide, darunter 12 Patienten mit einer Dosierung von  $\geq 7,5$  mg/d.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika aller Patienten und Charakteristika von LIP Patienten.

	csDMARD	TNFi	TOC	ABA	RTX
<b>Charakteristika aller Patienten der Kohorte zu Baseline nach Einschlusstherapie</b>					
<b>N</b>	4423	6711	877	371	928
<b>Alter in Jahren</b>	58	55	57	58	59
<b>Frauen</b>	76%	76%	78%	76%	78%
<b>DAS28</b>	4,7	5,4	5,2	5,4	5,3
<b>CRP (mg/L)</b>	14,1	21,2	18,0	19,6	18,3
<b>NSAR</b>	34%	40%	33%	41%	38%
<b>Glukokortikoide <math>\geq 10</math> mg/d</b>	21%	29%	28%	29%	34%
<b>Chron. Magen-Darmerkr.</b>	3,6%	5,1%	4,9%	7,0%	6,4%
<b>Divertikulitis/Divertikulosis</b>	0,3%	0,2%	0,3%	1,1%	0,5%
<b>Charakteristika von LIP Patienten 6 Monate vor dem Ereignis nach aktueller Therapie</b>					
<b>N</b>	11	13	11	1	1
<b>Alter in Jahren bei LIP</b>	67	67	69	[73]	[61]
<b>DAS28</b>	3,8	4,0	3,5	[5,0]	[5,4]
<b>CRP (mg/L)</b>	8,1	25,8	11,5	[0,7]	[3,8]
<b>NSAR kumulativ*</b>	40%	30%	40%	[100%]	[50%]
<b>Glukokortikoide (mg/d)</b>	5,6	9,7	7,5	[5,0]	[10,0]

Die Angaben sind Mittelwerte sofern nicht anders angegeben. \*Anteil der Follow-up-Visiten mit NSAR.

## Inzidenz von Perforationen des unteren Darmtrakts



Grafik 2: Inzidenz von unteren Darmperforationen stratifiziert nach aktueller Therapie.

## Risiko für Perforationen des unteren Darmtrakts

Tabelle 2: Hazard ratios der univariaten und multiplen Cox-Regression.

	Univariate Analyse	Multiple Analyse
<b>Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses</b>	1,5 [1,3; 1,8]	1,6 [1,3; 1,9]
<b>Männliches Geschlecht</b>	1,7 [0,8; 3,3]	1,5 [0,7; 2,9]
<b>Keine früheren bDMARDs</b>	Ref.	
<b>1 früheres bDMARD</b>	1,5 [0,7; 3,5]	n.s.
<b><math>\geq 2</math> frühere bDMARDs</b>	0,7 [0,2; 3,0]	
<b>csDMARD</b>	Ref.	Ref.
<b>TNFi</b>	0,8 [0,4; 1,8]	1,0 [0,5; 2,3]
<b>Tocilizumab</b>	<b>4,2 [1,9; 9,3]</b>	<b>4,5 [2,0; 10,0]</b>
<b>andere bDMARDs</b>	0,4 [0,1; 1,8]	0,3 [0,1; 1,44]
<b>NSAR kumulativ*</b>	<b>2,7 [1,2; 6,1]</b>	<b>3,0 [1,3; 6,8]</b>
<b>Glukokortikoide kumulativ*</b>	<b>1,8 [1,5; 2,2]</b>	<b>1,9 [1,5; 2,3]</b>

\*Basis der Hazard ratios ist der Anteil der Visiten mit NSAR Therapie (Bereich 0 – 1) und analog auch für Glukokortikoide, hier aber gewichtet für die Dosis: Visite mit  $\leq 5$  mg/d: Wert = 0, > 5-10 mg/d: Wert = 0,5, > 10 mg/d: Wert = 1. Der Index (=AUC-Maß) wurde berechnet aus Summe der Werte / Anzahl der Visiten. Fett gedruckte Werte sind signifikant ( $p < 0,05$ ).

## Symptome beim Auftreten der Perforation

Tocilizumab-Patienten präsentierten sich mit untypischen Symptomen beim Auftreten der LIP: akute und lokalisierte Schmerzen berichteten 4 von 11 Patienten. Die CRP-Werte bei Krankenhausaufnahme waren unter Tocilizumab deutlich geringer (Median 30,5 mg/l) verglichen mit Patienten unter csDMARDs und TNFi (Median 212 mg/l).

## Schlussfolgerung

Unter Tocilizumab-Behandlung muss mit häufigerem Auftreten von Perforationen des unteren Darmtrakts gerechnet werden. Die Inzidenz von 2,7 Perforationen auf 1.000 Patienten pro Jahr ist zwar immer noch gering, das Letalitätsrisiko jedoch sehr hoch, möglicherweise auch durch die meist untypische Symptomatik bei Divertikulitis oder bereits eingetretener Perforation. Zusätzlich ist das CRP unter einer Tocilizumab Therapie kein verlässlicher diagnostischer Marker.

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, Tony H, Liebhaber A, Eisterhues C, Richter C, Gräßler A, Krause A, Dockhorn R, Bussmann A, Wilden E, Remstedt S, Rockwitz K, Ochs W, Zinke S, Berger S, Bergerhausen H, Meier L, Balzer S, Bohl-Bühler M, Edelmann E, Wassenberg S, Krummel-Lorenz B, Pick D, Backhaus M, Kekow J, Lebender S, Körber H, Thiele A, Kühne C, Wiesmüller G, Fricke-Wagner H, Tremel H, Stille C, Krüger K, Schwarze I, Ständer E, Kellner H, Aringer M, Burmester G, Harmuth W, Manger K, Zänker M, Weiß K, Kapelle A, Karberg K, Euler H, Reck A, Sörensen H, Schmitt-Haendle M, Moosig F, von Hinüber U, Demary W, Eidner T, Prothmann U, Hamann F, Schneider M, Alliger K, Menne H, Seifert A, Häntsch J, Herzer P, Schröder J, Wiesent F, Hauser M, Höhle M, Krause D, Jendro M, Dahmen G, Späthling-Mestekemper S, Dixel T, Mark S, Möbius E, Riechers E, Fliedner G, Gauler G, Möbius C, Alten R, Engel J, Roch B, Leumann K, Sekura M, Henes J, Herzberg C, Marycz T, Hübner G, Schuch F, Wendler J.