

Der Einfluss von Adipositas und Geschlecht auf die Therapiewirksamkeit bei rheumatoider Arthritis hängt vom betrachteten Endpunkt ab

Martin Schäfer¹, Yvette Meißner¹, Jörn Kekow², Sylvia Berger³, Sven Remstedt⁴, Anja Strangfeld¹, Joachim Listing¹, Angela Zink^{1,5}
¹Epidemiologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ²HELIOS Fachklinik Vogelsang-Gommern, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, ³Rheumatologin, Naunhof, ⁴Rheumatologe, Berlin, ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin

DRFZ Programmbereich Epidemiologie

EV.03

Hintergrund

- TNF-Inhibitoren (TNFi) und konventionelle synthetische disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) wirken weniger gut bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die adipös sind.
- Für die Biologika Abatacept (ABA) und Rituximab (RTX) wurde bisher kein Einfluss der Adipositas auf die Wirksamkeit nachgewiesen.
- Die Ergebnisse zu Tocilizumab (TOC) sind unklar, beruhen zum Teil jedoch auf Studien mit kleinen Patientenzahlen.
- Das Geschlecht ist als möglicher Effektmodifikator bisher wenig untersucht.

Ziele

- Zu untersuchen, ob Adipositas die Therapiewirksamkeit üblicher DMARDs bei RA beeinträchtigt, unter Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden.
- Dafür soll abgeklärt werden, ob Biologika bei adipösen Patienten ggf. unzureichend dosiert werden.

Methodik

- Die deutsche Langzeit-Kohortenstudie RABBIT schließt fortdauernd RA-Patienten bei Start eines neuen DMARDs nach mindestens einem csDMARD-Versagen ein. Es wurden 9.736 zwischen 01/2009 und 04/2018 eingeschlossene Patienten mit BMI $\geq 18,5$ sowie ≥ 6 Monaten Follow-Up ausgewählt.
- Der Effekt der Adipositas auf die Therapieresponse wurde 6 Monate nach Behandlungsbeginn stratifiziert nach Therapien und Geschlecht betrachtet und durch multiple lineare Regression für potenzielle Confounder adjustiert. Fehlende Werte wurden imputiert, CRP-Werte logarithmiert.
- Für gewichtsabhängig gegebene Biologika wurden Intervalle für Normdosierung (in mg/kg Körpergewicht) festgelegt (bis 15% Unterdosierung, bis 15% (TOC) bzw. bis 50% Überdosierung (Infliximab, INF).

Patientencharakteristika

- Adipöse RA-Patienten waren zu Therapiebeginn mit nicht-adipösen hinsichtlich Alter (beide im Mittel 58 Jahre) und Geschlecht (Frauen: 75% vs. 74%) vergleichbar. Sie waren seltener seropositiv (66% vs. 75%), hatten seltener Erosionen (40% vs. 52%), aber häufiger ≥ 3 Komorbiditäten (45% vs. 31%).
- Frauen hatten eine geringere Funktionskapazität (65% vs. 72%), besonders unter adipösen Patienten (58% vs. 68%). Sie hatten im Mittel jedoch auch kleinere CRP-Werte (12 vs. 17 mg/l) und rauchten weniger (47% vs. 75%).

	Normal- und Übergewicht (18.5 \leq BMI < 30)		Adipositas (BMI \geq 30)	
	Frauen n=5223 (73.7%)	Männer n=1860 (26.2%)	Frauen n=1995 (75.2%)	Männer n=658 (24.8%)
Alter in Jahren	57.3 \pm 13.2	58.3 \pm 12.2	58.0 \pm 11.5	57.3 \pm 10.6
DAS28-CRP	4.3 \pm 1.2	4.4 \pm 1.2	4.6 \pm 1.1	4.5 \pm 1.2
Anzahl geschwollener Gelenke	5.0 \pm 4.6	5.2 \pm 4.9	5.2 \pm 4.8	5.1 \pm 4.8
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	7.4 \pm 6.4	7.2 \pm 6.4	8.5 \pm 6.8	7.8 \pm 6.9
Krankheitszustand (Patientenurteil)	5.6 \pm 2.1	5.6 \pm 2.1	6.1 \pm 2.0	5.8 \pm 2.0
CRP in mg/l	11.7 \pm 17.8	17.9 \pm 25.4	13.0 \pm 16.4	15.3 \pm 19.8
% Funktionskapazität	67.3 \pm 22.4	73.1 \pm 21.5	58.1 \pm 22.5	67.5 \pm 22.8
Anzahl Komorbiditäten	2.0 \pm 2.1	2.1 \pm 2.2	2.8 \pm 2.4	2.7 \pm 2.4
Raucher	2484 (47.6%)	1387 (74.6%)	936 (46.9%)	495 (75.2%)
Krankheitsdauer (Jahre)	10.0 \pm 9.1	7.4 \pm 7.7	8.8 \pm 8.4	6.4 \pm 6.5
Gelenkerosionen	2672 (53.3%)	852 (48.1%)	738 (39.3%)	260 (41.1%)
Seropositivität	3941 (75.5%)	1392 (74.8%)	1309.7 (65.6%)	450.9 (68.5%)
Glukokortikoidtherapie (letzte 6 Monate)	2955 (56.6%)	1095 (58.9%)	1143 (57.3%)	367 (55.9%)

Tabelle: Baselinecharakteristika nach Adipositas und Geschlecht

Ergebnisse

Dosierung

- Insgesamt wurden ca. 95% der Patienten wie empfohlen dosiert, bei jeder einzelnen Therapie mindestens ca. 90% der Patienten, auch bei adipösen Patienten (Ausnahme: nur 78% bei INF).
- TOC-Unterdosierung hatte einen signifikanten negativen Effekt auf die Verbesserung des DAS28-CRP. TOC-Patienten tendierten zu Gewichtszunahmen, die negativ mit Veränderungen der Dosis (mg/kg Körpergewicht) korrelierten.

Effekt der Adipositas

- Männer und Frauen unter TNFi unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Effekts der Adipositas auf die Verbesserung der CRP-Werte (siehe Kreis). Bei Frauen war dieser Effekt signifikant negativ.
- Für Frauen unter csDMARDs / TNFi bestand ein signifikant negativer Adipositas-Effekt auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP.
- Neu gezeigt wurde ein solcher Effekt auch für TOC.

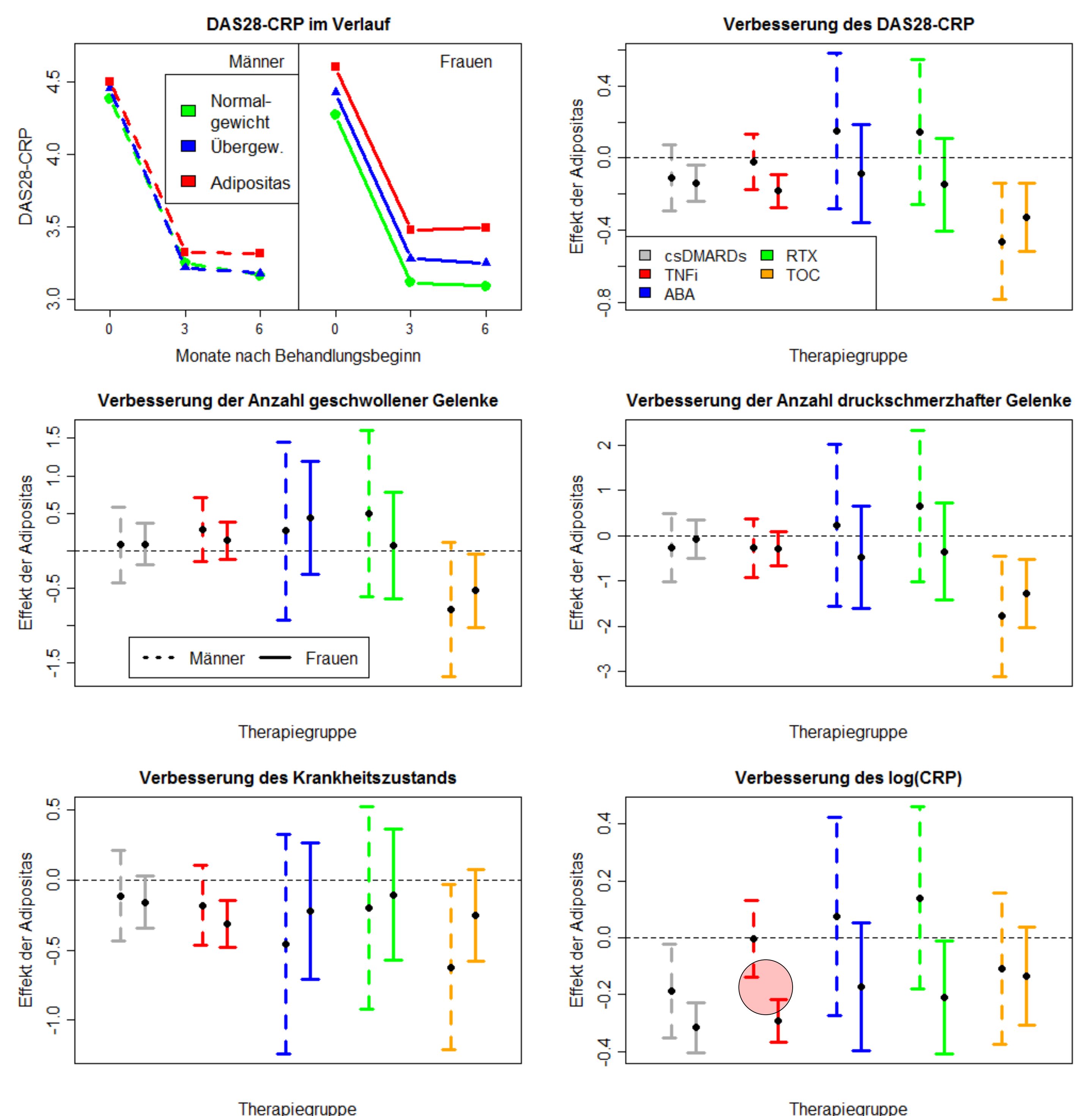


Abbildung: Einfluss von Adipositas auf die Verbesserung des Krankheitsaktivitäts-Scores DAS28-CRP und seiner einzelnen Komponenten innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn

Schlussfolgerung

- Adipositas hat insgesamt einen negativen Einfluss auf die Therapiewirksamkeit der zytokingerichteten Therapien TNFi und TOC, während dies für die zellgerichteten Therapien RTX und ABA im Wesentlichen nicht gezeigt werden kann. Dabei hängt die Stärke des Einflusses vom betrachteten Endpunkt sowie vom Geschlecht ab.
- Unterschiede im Adipositas-Effekt zwischen Männern und Frauen könnten zum Teil bedingt sein durch unterschiedliche Körperfettverteilungen, die der BMI nur unzureichend abbildet.
- Der negative Adipositas-Einfluss unter TOC könnte durch eine bessere Gewichts-anpassung der Dosierung evtl. teilweise abgemildert werden.

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

Finanzierung: RABBIT wird gemeinsam von AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, Hexal AG, Lilly, MSD Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis und UCB unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat volle akademische Freiheit. METARTHROS wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Förderkennzeichen 01EC1405).