

Keine Bestätigung eines erhöhten Risikos für idiopathische Fazialisparese unter Tocilizumab



Strangfeld A¹, Meißner Y¹, Schäfer M¹, Baganz L¹, Schneider M², Wilden E³, Zinke S⁴, Zink A^{1,5}

¹ Deutsches Rheumaforschungszentrum, Programmbereich Epidemiologie, Berlin; ² Poliklinik, Funktionsbereich & Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, UKD, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, ³ Rheumatologin, Köln; ⁴ Rheumatologin, Berlin; ⁵ Charité Universitätsmedizin Berlin

DRFZ Programmbereich Epidemiologie

EV.20

Hintergrund

Spontanmeldungen von insgesamt 14 Fazialispareesen haben den Pharmakovigilanz-Ausschuss PRAC der europäischen Arzneimittelbehörde EMA 2018 veranlasst, in einem Signalverfahren ein potenziell erhöhtes Risiko idiopathischer Gesichtsnervenlähmungen unter Tocilizumab-Therapie zu prüfen. Unser Ziel für diese Analyse war, dieses Signal bei Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT zu überprüfen und in Relation zu anderen DMARD-Therapien zu setzen.

Methodik

- Daten des deutschen RABBIT Registers, einer prospektiven Langzeit-Kohorte, die Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) bei Beginn eines neuen DMARDs nach mindestens einem csDMARD-Versagen einschließt
- Selektion von Patienten mit Einschluss zwischen 01/2007 und 04/2018
- Outcome: alle vom Rheumatologen berichteten idiopathischen Fazialispareesen und Gesichtslähmungen
- Analyse DMARD-stratifizierter, unadjustierter Inzidenzraten

Ergebnisse

In mehr als 11 Jahren wurden in RABBIT 20 Fazialispareesen bei insgesamt 11,963 Patienten gemeldet, von denen drei aufgrund ihrer Ursache (Schlaganfall, Basalzellkarzinom und bukkale Abszesse/Zahnbehandlung) ausgeschlossen wurden. Alter und Geschlecht waren bei Patienten mit und ohne idiopathische Fazialisparese vergleichbar (Tabelle). Patienten mit Fazialisparese hatten jedoch eine längere Krankheitsdauer, häufiger Gelenkerosionen und vorherige bDMARD-Behandlungen. Ihre körperliche Funktionsfähigkeit war geringer, und sie hatten mehr Komorbiditäten. Bei einem Patienten mit idiopathischer Fazialisparese unter Therapie mit Rituximab (Original) wurde ein Sjögren-Syndrom als Komorbidität gemeldet, das mit einem erhöhten Risiko für Neuropathien verbunden ist.

Tabelle: Baselinecharakteristika von Patienten mit und ohne Fazialisparese (FP).

	Patienten mit FP n=17	Patienten ohne FP n=11,946
Alter [Jahre]	60.6 ± 12.6	57.5 ± 12.7
Weibliche Patienten	12 (70.6%)	8,922 (74.7%)
Krankheitsdauer [Jahre]	14.7 ± 10.7	9.4 ± 8.9
Seropositivität (Rheumafaktor oder anti-CCP)	14 (82.4%)	8,701 (73.4%)
DAS28-BSG	4.8 ± 1.2	4.9 ± 1.3
BSG [mm/h]	29.1 ± 17.5	28.9 ± 22.4
C-reaktives Protein [mg/l]	15.8 ± 15.3	14.4 ± 20.7
FFbH	55.3 ± 28.7	65.4 ± 23.3
Gelenkerosionen	10 (71.4%)	5,753 (50.9%)
# vorheriger bDMARD Therapien	1.4 ± 1.3	0.5 ± 1.0
Therapie mit Glukokortikoiden	14 (82.4%)	9,280 (77.8%)
Glukokortikoid-Dosis [mg/d]	9.8 ± 9.7	8.9 ± 9.0
Rauchen, jemals	8 (47.1%)	6,432 (56.9%)
Anzahl an Komorbiditäten	3.9 ± 3.3	2.2 ± 2.2
Sjögren-Syndrom	1 (5.9%)	152 (1.3%)

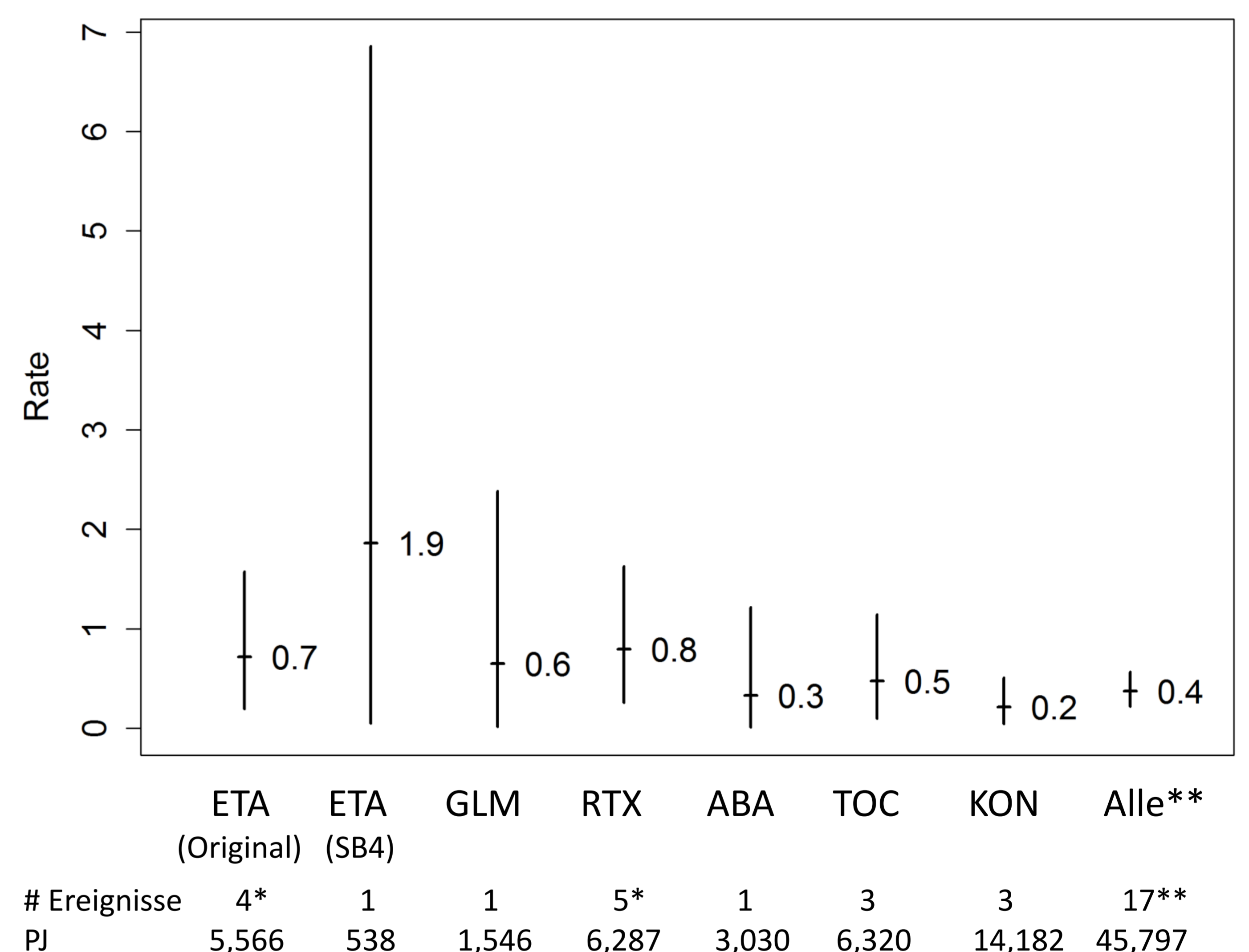
Alle aufgeführten Werte sind Mittelwerte ± SD bzw. Anzahl (%).

Inzidenzraten für Fazialisparese

Drei der 17 berichteten Fazialispareesen wurden bei Patienten unter Tocilizumab beobachtet. Die resultierende Inzidenzrate von 0.47 pro 1,000 Patientenjahre (PJ) (95% Konfidenzintervall (KI): 0.10; 1.14) war höher als bei Patienten, die csDMARDs erhielten (0.21/1,000 PJ (95% KI: 0.04; 0.51)), unterschied sich aber nicht von den Inzidenzraten anderer Biologika-Therapien (siehe Grafik). Die Gesamtinzidenz für idiopathische Fazialispareesen bei Patienten, die synthetische oder biologische DMARDs erhielten, betrug 0.37 (95% KI: 0.22; 0.57) und lag damit etwas höher als die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung (20-25 Fälle pro 100,000 Personen [1]).

[1] Finsterer, J.: Management of peripheral facial nerve palsy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 265:743-752.

Grafik: Unadjustierte Inzidenzraten pro 1000 PJ für idiopathische Fazialisparese in RABBIT stratifiziert nach Therapie.



Abkürzungen: ETA Etanercept, GLM Golimumab, RTX Rituximab, ABA Abatacept, TOC Tocilizumab, KON csDMARD-Kontrollen

* Ein Patient war zum Ereigniszeitpunkt sowohl gegenüber Etanercept (Original) als auch Rituximab (Original) exponiert.

**Umfasst alle in RABBIT beobachteten Patienten

Schlussfolgerung

1. Die **Gesamtinzidenz** idiopathischer Fazialispareesen bei RA-Patienten mit DMARD-Therapie ist selten, aber etwas **höher als die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung**.
2. Ein **erhöhtes Risiko für Patienten unter Tocilizumab** im Vergleich zu Patienten unter anderen Biologika konnte jedoch **nicht bestätigt** werden.
3. Die **Inzidenz** idiopathischer Fazialispareesen ist **unter Biologika im Vergleich zu csDMARDs erhöht**. Dies könnte durch eine höhere Krankheitslast verursacht sein.
4. Die **geringe Fallzahl** idiopathischer Fazialispareesen ist jedoch ein **limitierender Faktor** bei der Analyse und Interpretation dieser Ergebnisse.

Herzlichen Dank an alle Rheumatologen, die RABBIT aktiv unterstützen. Dies sind insbesondere: Klopsch T, Kaufmann J, Eisterhues C, Braun J, Schwarze I, Rockwitz K, Liebhaber A, Krause A, Kneitz C, Möbius C, Ständer E, Zinke S, Kühne C, Tony H, Berger S, Gräßler A, Wilden E, Remstedt S, Bohl-Bühler M, Ochs W, Kellner H, Harmuth W, Burmester G, Wassenberg S, Balzer S, Fricke-Wagner H, Bruckner A, Richter C, Röser M, Haas F, Feuchtenberger M, Wiesmüller G, Bergerhausen H, Lebender S, Hamann F, Stille C, Krüger K, Tremel H, Bussmann A, Edelmann E, Krummel-Lorenz B, Prothmann U, Worsch M, Körber H, Thiele A, Meier L, Kapelle A, Müller L, Brandt H, Karberg K, Schmitt-Haendle M, Weiß K, Seifert A, Pick D, Kekow J, Baumann C, Manger K, Müller-Ladner U, Roßbach A, Heel N, Herzer P, Streibl H, Krause D, Aringer M, Wiesent F, Heel N, Dahmen G, Zänker M, Wernitzsch H, Häckel B, Blank N, Max R, Schulze-Koops H, Grünke M, Herzberg C, Richter C, Backhaus M, Reck A, Gause A, Claußnitzer A, Eidner T, Alliger K, Winkler K, Dockhorn R, Zeh G, Schneider M, Menne H, von Hinüber U, Demary W, Sörensen H, Bielecke C, Marycz T, Riechers E, Schmidt R, Iking-Konert C, Arndt F, Moosig F, Häntsch J, Schibinger H, Fuchs P, Aurich M, Boldemann R, Gause A, Euler H, Fließner G, Gauler G

Finanzierung: RABBIT wird gemeinsam von AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, Fresenius Kabi, Hexal, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Mylan, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis und UCB gefördert. Die Studienleitung am DRFZ hat volle akademische Freiheit.