

TNF-Inhibitoren sind bei RA-Patienten im Vergleich zu csDMARDs mit einem geringeren Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert

Martin Schäfer¹, Matthias Schneider², Anett Gräßler³, Wolfgang Ochs⁴, Angela Zink¹, Anja Strangfeld¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Düsseldorf; ³Internistisch-rheumatologische Schwerpunktpraxis, Pirna; ⁴Internistisch-rheumatologische Schwerpunktpraxis, Bayreuth

Hintergrund

Die kurzfristige Gabe von bDMARDs bis zu 180 Tagen ist basierend auf Krankenkassendaten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) im Vergleich zu csDMARDs mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert, die langfristige Gabe mit mehr als 730 Tagen dagegen mit einem reduzierten Risiko (1). Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass TNF-Inhibitoren einen protektiven Effekt bezüglich des VTE-Risikos haben könnten (2). Ziel dieser Untersuchung war es, die Effekte von TNF-Inhibitoren sowie neuerer bDMARDs (Abatacept, Rituximab, Sarilumab und Tocilizumab) auf das VTE-Risiko anhand von Beobachtungsdaten von RA-Patienten zu schätzen.

Patienten und Methodik

Verwendet wurden Daten von Patienten des RABBIT-Registers, die mit dem Beginn einer Biologika- oder konventionellen synthetischen Therapie zwischen 01/2009 und 04/2019 eingeschlossen wurden und mindestens eine Follow-Up Visite hatten.

Cox-Regressionsmodelle wurden zur Berechnung von Hazardraten (HRs) für VTEs unter csDMARDs, TNF-Inhibitoren sowie anderen bDMARDs verwendet. Für eine mögliche Verzerrung durch die Therapieentscheidung („Confounding by indication“) wurde mittels Propensity-Score-Gewichtung adjustiert.

Ergebnisse

Patienten unter TNF-Inhibitoren oder anderen bDMARDs hatten zu Baseline im Mittel höhere CRP-Niveaus sowie eine höhere Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Patienten unter csDMARDs. Auch bekam ein größerer Anteil von ihnen Glukokortikoide (siehe Tabelle 1). Die HR für ein schwerwiegendes VTE-Ereignis betrug für Patienten unter einer TNF-Inhibitor-Therapie 0,53 (95% KI: 0,33 – 0,86) im Vergleich zu Patienten mit einer csDMARD-Therapie, während die HR für neuere bDMARDs 0,66 (95% KI: 0,40 – 1,09) betrug. Als signifikante Risikofaktoren für ein VTE-Ereignis wurden ein CRP-Niveau von mehr als 5 mg/L (HR 2,09; 95% KI: 1,39 – 3,14) und ein Alter über 65 Jahre (HR 2,96; 95% KI: 1,94 – 4,52) identifiziert. Eine bessere physische Funktionsfähigkeit (gemessen anhand des FFbH) war mit einem signifikant reduzierten Risiko für VTE-Ereignisse assoziiert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Patientencharakteristika zu Baseline für DMARD-Gruppen

Parameter	csDMARDs	TNFi	Andere bDMARDs
N	3500	5060	2534
VTE-Ereignis	38 (1,1)	55 (1,1)	23 (0,9)
Alter [Jahre]	58,8 (12,6)	56,5 (12,9)	58,1 (12,4)
Weibliches Geschlecht	2575 (73,6)	3734 (73,8)	1933 (76,3)
Krankheitsdauer [Jahre]	6,2 (7,2)	9,4 (8,6)	11,9 (9,2)
Seropositivität	2189 (62,6)	3739 (73,9)	2048 (80,8)
Gelenkerosionen	1024 (31,0)	2566 (52,4)	1523 (63,3)
Frühere bDMARD-Therapien	0 (0,2)	0,3 (0,6)	1,2 (1,2)
CRP in mg/l	8,8 (8,1)	11,6 (10,6)	12,4 (11,8)
DAS28-BSG	4,4 (1,3)	4,9 (1,2)	5,1 (1,3)
% der vollen physischen Funktionsfähigkeit	71,3 (21,8)	66,2 (22,6)	62,1 (23,5)
Aktuelle Glukokortikoid-Therapie	2564 (73,3)	3951 (78,1)	2036 (80,4)
Herzinsuffizienz	36 (1)	113 (2,2)	93 (3,7)
Koronare Herzkrankheit	196 (5,6)	326 (6,4)	183 (7,2)
Zerebrovaskuläre Krankheit	60 (1,7)	86 (1,7)	44 (1,7)
Osteoporose	400 (11,4)	771 (15,2)	530 (20,9)
Jemals geraucht	1875 (53,6)	2738 (54,1)	1402 (55,3)

Ergebnisse werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl (prozentualer Anteil) dargestellt.

Tabelle 2: Hazardraten für VTE-Ereignisse

Parameter (zum Zeitpunkt des Ereignisses/Beobachtungsende, soweit nicht anders angegeben)	Hazardrate	95% Konfidenzintervalle
TNF-Inhibitoren (Referenz: csDMARDs)	0,53	(0,33 - 0,86)
Andere bDMARDs (Referenz: csDMARDs)	0,66	(0,40 - 1,09)
Alter ≥ 65 Jahre (Baseline)	2,96	(1,94 - 4,52)
CRP ≥ 5 mg/l	2,09	(1,39 - 3,14)
> 5 mg und ≤ 10 mg Glukokortikoide/Tag	1,04	(0,55 - 1,98)
> 10 mg und ≤ 15 mg Glukokortikoide/Tag	2,35	(0,81 - 6,79)
> 15 mg Glukokortikoide/Tag	2,03	(0,76 - 5,41)
% der vollen physischen Funktionsfähigkeit (pro 10 Prozentpunkte Anstieg)	0,85	(0,78 - 0,92)
Aktueller Raucher (Baseline)	0,98	(0,61 - 1,55)
Ehemals Raucher (Baseline)	0,80	(0,45 - 1,43)
Rauchverhalten unbekannt (Baseline)	1,06	(0,45 - 2,52)

Schlussfolgerung

Behandlung mit TNF-Inhibitoren und eine bessere physische Funktionsfähigkeit reduzierten das Risiko schwerwiegender venöser thromboembolischer Ereignisse, während ein Alter über 65 Jahre und hohe CRP-Niveaus dieses Risiko erhöhten. Für neuere bDMARDs ergab sich kein signifikanter Effekt.

Offenlegungserklärung

RABBIT wird gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius-Kabi, Hexal, Lilly, MSD, Mylan, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis und UCB unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

Quellenangaben:

1 Kim S. C. et al. Am. J. Med. 2015; 128(5): 539.e7–539.e17.

2 Desaj R.J. et al. CMAJ 2017; 189:E1438-47.