

Risiko für Herpes zoster bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter verschiedenen DMARDs



Anja Strangfeld¹, Imke Redeker¹, Jörn Kekow², Gerd-Rüdiger Burmeister³, Jürgen Braun⁴, Angela Zink¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin; ²HELIOS Fachklinik, Vogelsang-Gommern; ³Charité Universitätsmedizin, Berlin; ⁴Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

DRFZ Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung

DGRH 2020 EV.17

Hintergrund

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist das Risiko für Herpes zoster (HZ) deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Unter der Therapie mit biologischen DMARDs (bDMARDs) wie z.B. Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) und gezielten synthetischen (ts)DMARDs wie Januskinase-Hemmern (JAKi) ist dieses Risiko zusätzlich erhöht im Vergleich zur konventionellen synthetischen (cs)DMARD-Therapie wie z.B. Methotrexat.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Inzidenzraten von HZ bei RA-Patienten, die mit bDMARDs, JAKis oder csDMARDs behandelt werden, zu vergleichen und potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten des Ereignisses zu finden.

Patienten und Methodik

Analysiert wurden Daten von RA-Patienten, die seit 2007 mit dem Beginn einer bDMARD-, JAKi- oder neu begonnenen csDMARD-Therapie nach mindestens einer vorherigen DMARD-Therapie in das RABBIT Register eingeschlossen wurden und bei denen mindestens eine Folgedokumentation vorlag. Alle HZ-Ereignisse, die bis zum 30. April 2019 gemeldet worden waren, wurden identifiziert und der- bzw. denjenigen Therapien zugeordnet, die zum oder während der drei Monate vor dem HZ-Ereignis gegeben worden waren. Für jede Therapie wurden rohe (unadjustierte) Inzidenzraten (IR) für das Auftreten eines HZ pro 1.000 Patientenjahre (PJ) berechnet. Mögliche Risikofaktoren wurden mittels Cox-Regression ermittelt. Diese wurde zusätzlich mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPW) durchgeführt, um eine mögliche Verzerrung durch die Therapieentscheidung zu berücksichtigen (confounding by indication).

Ergebnisse

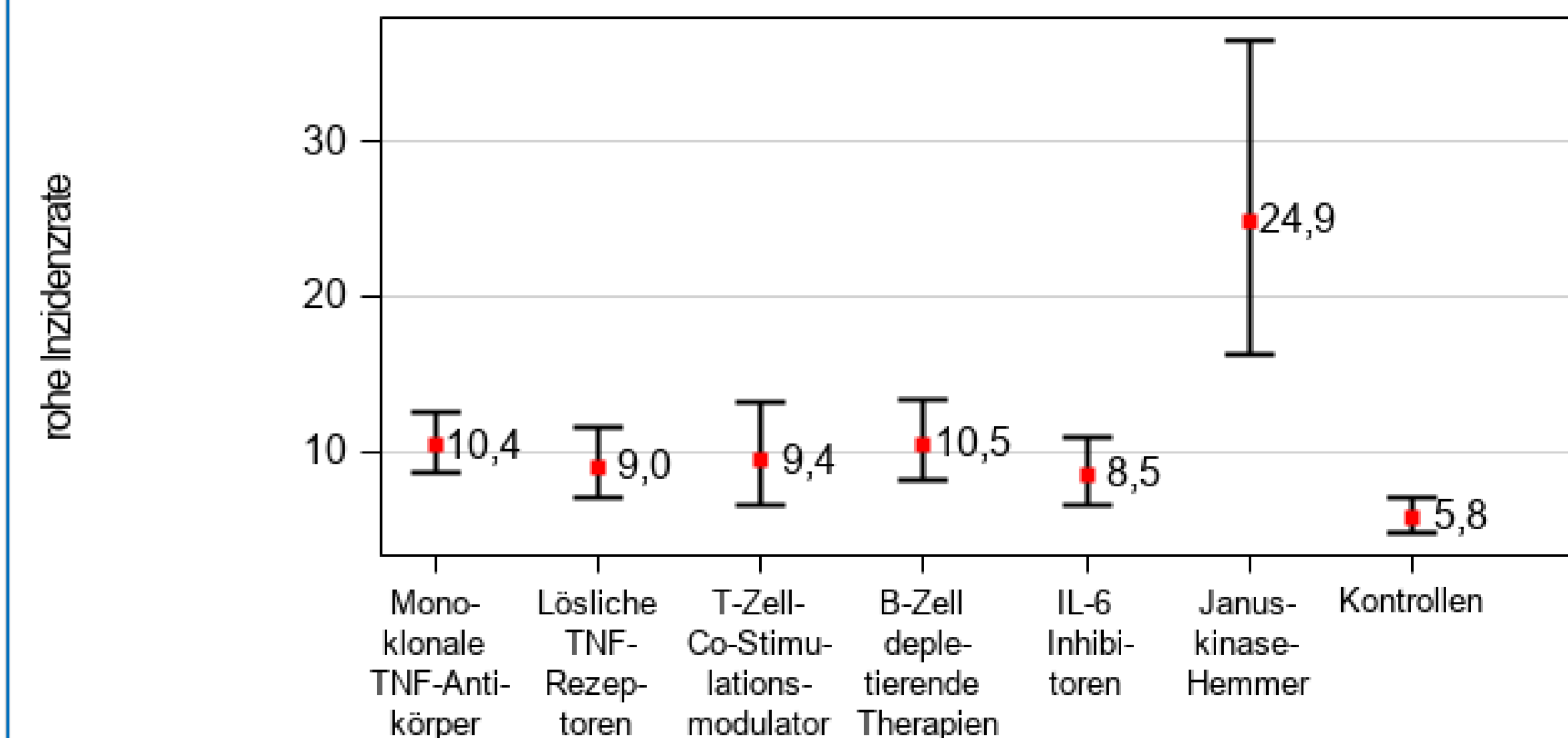
Analysiert wurden Daten von 12.470 Patienten mit insgesamt 53.218 PJ Beobachtungszeit. Über alle Therapien waren insgesamt 452 HZ-Fälle bei 433 Patienten gemeldet worden (IR 8,6/1000 PJ). Davon waren 52 Ereignisse schwerwiegend. Die rohen IRs pro 1.000 PJ sind nach Therapien stratifiziert in der Abbildung dargestellt. Unter der Therapie mit monoklonalen TNF-Antikörpern (mTNFi), B-Zell depletierender Therapie (RTX) und JAKi war das Auftreten von HZ signifikant häufiger als unter csDMARDs.

In der Cox-Regression wurde, bereinigt um Alter, Geschlecht und den Einsatz von Glukokortikoiden, ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für HZ unter der Behandlung mit mTNFi (Hazard Ratio [HR] 1,55 [95% KI 1,21-2,00]), RTX (HR 1,45 [95% KI 1,07-1,97]) und JAKis (HR 3,55 [95% KI 2,33-5,41]) festgestellt, während die Therapien mit löslichen TNF-Rezeptoren, dem T-Zell-Co-Stimulationsmodulator (ABA) und IL-6-Inhibitoren nicht signifikant assoziiert waren (Tabelle). In der mit IPW durchgeführten Analyse zeigte sich der Effekt für mTNFi, RTX und JAKis noch stärker, ebenso war aber auch die Behandlung mit ABA und IL-6-Inhibitoren signifikant mit einem höheren Risiko für das Auftreten von HZ im Vergleich zur csDMARD-Behandlung assoziiert (Tabelle).

Tabelle: Risiko für Herpes zoster: Ergebnisse adjustierter Regressionsanalysen mit und ohne inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPW)

	Multivariate Analyse ohne IPW		Multivariate Analyse mit IPW	
	Adjustierte HR (95% KI)	P-Wert	Adjustierte HR (95% KI)	P-Wert
Geschlecht, weiblich vs. männlich	1,42 (1,12-1,82)	0,0042	1,21 (0,96-1,53)	0,1095
Alter pro 10 Jahre	1,23 (1,13-1,33)	<0,0001	1,31 (1,2-1,43)	<0,0001
Glukokortikoide, 5-10 vs. 0 mg/d	1,16 (0,95-1,41)	0,1577	1,23 (1,00-1,52)	0,0501
Glukokortikoide, >10 vs. 0 mg/d	1,58 (1,02-2,46)	0,0417	1,92 (1,27-2,92)	0,0022
csDMARD-Behandlung	Referenz		Referenz	
monoklonale TNF-Antikörper	1,55 (1,20-2,00)	0,0009	1,63 (1,25-2,12)	0,0003
lösliche TNF-Rezeptoren	1,32 (0,98-1,77)	0,0683	1,34 (0,98-1,83)	0,0631
T-Zell-Co-Stimulationsmodulator	1,41 (0,97-2,05)	0,0746	1,69 (1,17-2,45)	0,0048
B-Zell depletierende Therapien	1,45 (1,07-1,97)	0,0156	1,66 (1,19-2,30)	0,0026
IL-6-Inhibitoren	1,31 (0,97-1,77)	0,0737	1,55 (1,15-2,09)	0,0045
Januskinase-Hemmer	3,55 (2,33-5,41)	<0,0001	5,01 (3,45-7,28)	<0,0001

Abbildung Rohe (unadjustierte) Inzidenzraten für das Auftreten von Herpes zoster pro 1.000 Patientenjahre



Patientenjahre	10.818	7.404	3.506	6.743	7.375	1.043	16.178
Anzahl HZ	113	67	33	71	63	26	94
Anzahl schwerwiegender HZ	11	4	2	14	7	7	10
IR schwerwiegender HZ (95% KI)	1,0 (0,5-1,8)	0,5 (0,1-1,4)	0,6 (0,1-2,1)	2,1 (1,1-3,5)	0,9 (0,4-2,0)	6,7 (2,7-13,8)	0,6 (0,3-1,1)

Schlussfolgerung

Dies ist die erste Analyse einer europäischen prospektiven Kohortenstudie, in der die Inzidenzraten und das Risiko von HZ bei RA-Patienten unter Behandlung mit verschiedenen Wirkprinzipien verglichen werden. Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für HZ und der Behandlung mit JAKi. Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus ein höheres Risiko für Patienten unter Therapie mit monoklonalen TNF-Antikörpern, ABA und RTX im Vergleich zu csDMARDs. Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigen somit, dass RA-Patienten unter einer Therapie mit bDMARDs oder JAKis systematisch gegen HZ geimpft werden sollten.

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.