



Hintergrund

In der Literatur gibt es uneinheitliche Aussagen über den Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und der Fatigue bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis (RA). Dies betrifft insbesondere das Alter, die Krankheitsdauer und die saisonale Variabilität <sup>(1)</sup>. Fälschliche Annahmen über einen linearen Zusammenhang könnten die widersprüchlichen Ergebnisse möglicherweise erklären <sup>(2)</sup>.

Ziel

Diese explorative Studie untersucht die Plausibilität nicht-linearer Zusammenhänge mit Fatigue.

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt einen Erklärungsansatz für frühere, teils widersprüchliche Ergebnisse. Es ist deutlich, dass u.a. der Zusammenhang zwischen Fatigue und Alter nicht-linear verläuft. So ist z.B. um das Alter des Renteneintritts zunächst eine Verringerung der Fatigue zu beobachten, im höheren Alter nimmt die Fatigue jedoch wieder zu. Rein lineare Modelle hingegen suggerieren fälschlicherweise eine Abnahme der Fatigue mit höherem Alter.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass die Annahme linearer Zusammenhänge stets überprüft werden sollte. Bei einem Drittel der untersuchten Merkmale fand sich in dieser Studie Evidenz gegen lineare Zusammenhänge mit Fatigue.

Methodik

Studienpopulation:

- 6196 Patient\*innen des deutschen Biologika-Registers RABBIT
- Zeitraum: 2017 – 2023
- RA-Behandlung: konventionell-synthetische, biologische (original|similar) und gezielte-synthetische DMARDs

Variablen:

- Zielgröße: Fatigue (numerische Ratingskala (NRS): 0 – 10)
- Kovariablen: Alter, Geschlecht, C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), DAS28-BSG, Anzahl druckschmerzhafter/geschwollener Gelenke (TJC/SJC), Schmerz, Morgensteifigkeit, FFbH, subjektiver Gesundheitszustand, Schlafstörungen, Body-Mass-Index (BMI)

Statistik:

- Vergleich nicht-linearer Zusammenhänge (Spline-Funktionen) mit linearen Assoziationen
- Kriterien für den Vergleich linear vs. nicht-linear: Bayes'sches Informationskriterium (BIC) und die Vorhersagegenauigkeit in unabhängigen Daten (mean-squared-error, MSE) (3)
- Robustheit der Ergebnisse: Resampling-Techniken (Bootstrap, b=2000)

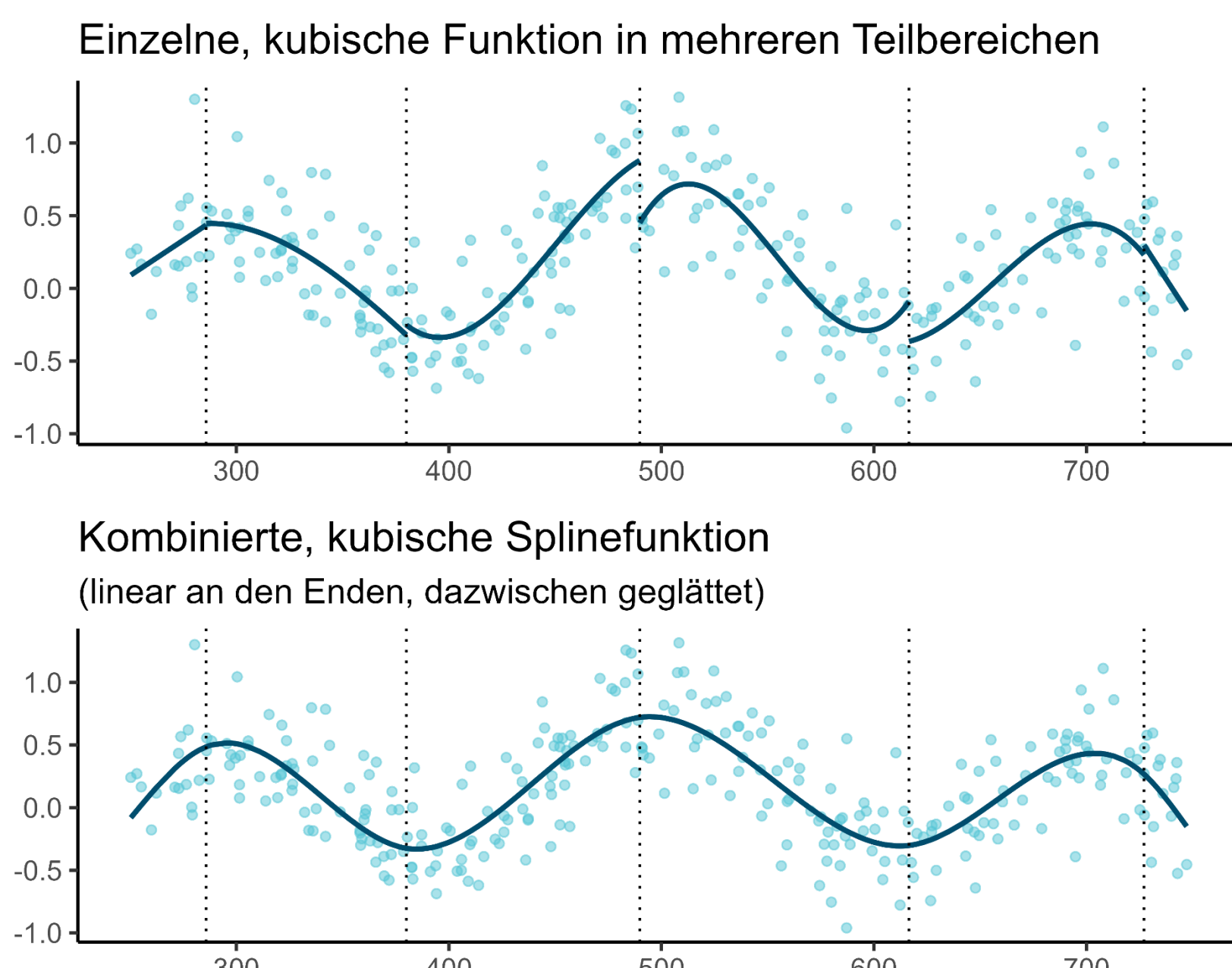


Abbildung: Eine Spline-Funktion setzt sich aus mehreren, in Teilbereichen einer kontinuierlichen Variable geschätzten (oben), nicht-linearen Funktionen zusammen (unten). Splines ermöglichen die Modellierung sehr flexibler Assoziationsformen.

Ergebnisse

Deskription

- Patienten waren im Mittel 59,4 Jahre alt, mit 71,9 % (4452) Frauen und 84,0 % (5205) naiv gegenüber biologischen DMARDs.
- Krankheitsdauer bei Einschluss 8,4 Jahre und durchschnittlicher DAS28-BSG: 4,5.
- Die Fatigue (NRS: 0-10) betrug in dieser Population im Mittel 5,0 und war höher bei Personen mit zwei (5,5) oder mehr (5,9) bDMARD-Versagen.

Assoziationen mit Fatigue

- Bei einem von drei untersuchten Merkmalen waren nicht-lineare Assoziationen mit Fatigue plausibler als lineare Assoziationen.
- Hohe Evidenz für nicht-lineare Assoziationen findet sich bei: Alter, körperlicher Funktionskapazität (FFbH), Morgensteifigkeit und Anzahl schmerzhafter Gelenke.
- Keine Hinweise für nicht-lineare Assoziationen mit Fatigue für: Krankheitsdauer, CRP, ESR, DAS28-BSG und SJC.
- Die Ergebnisse waren nicht eindeutig bei: Schlafstörungen, Schmerzen und BMI (Tabelle).
- Eine saisonale Variabilität der Fatigue wurde nicht gefunden; dagegen ein erhöhtes Fatiguelevel während der COVID-19-Pandemie (Abbildung, rechts unten)

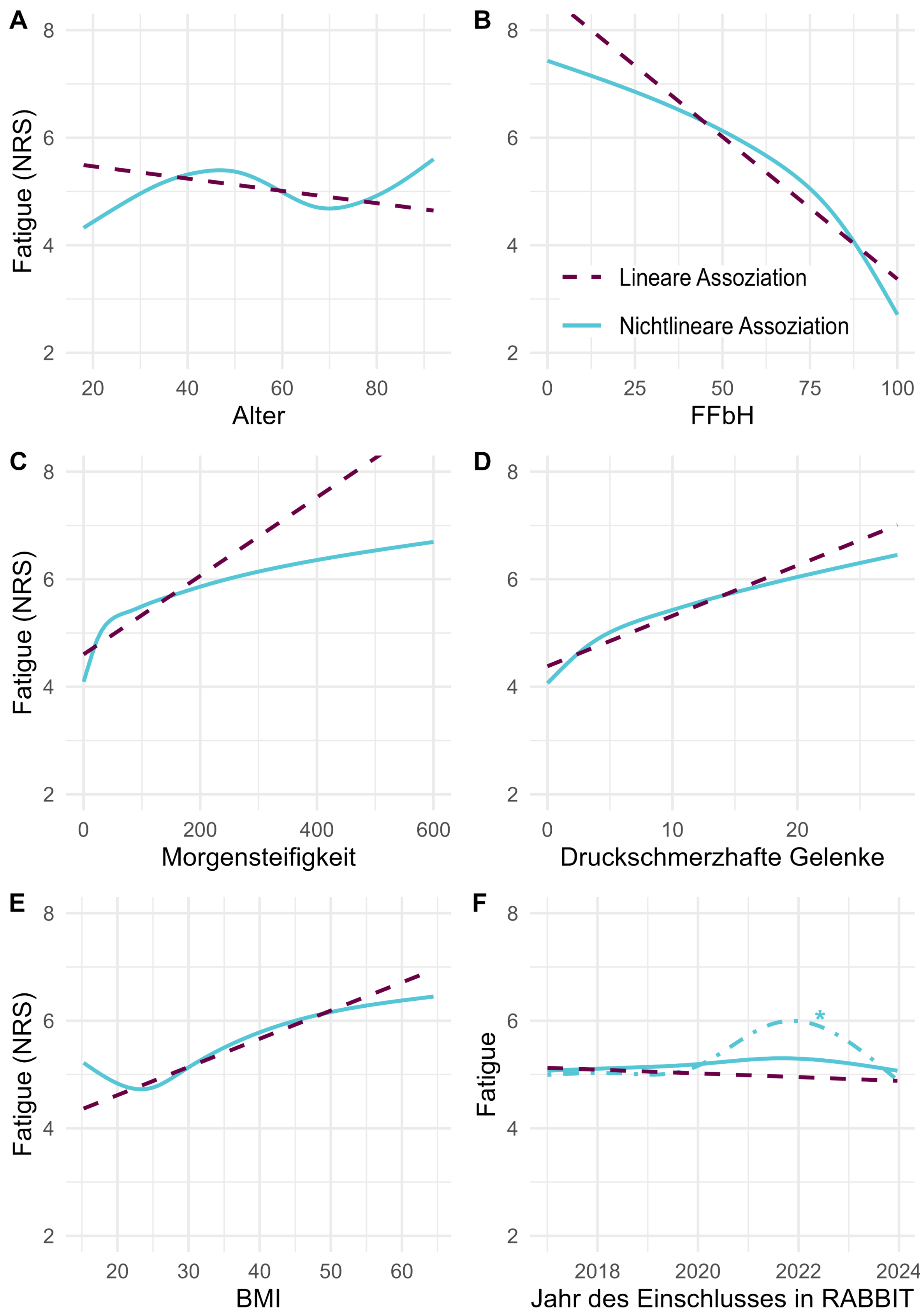


Abbildung: Assoziationen verschiedener Kovariablen mit Fatigue. Durchgezogene Linien entsprechen nicht-linearen Assoziationen, gestrichelte Linien der linearen Form. \*Die zusätzliche Punkt-Strich Linie in Panel F beschreibt den Zusammenhang entsprechend dem Median; alle anderen Linien beziehen sich auf modellbasierte Mittelwerte der Fatigue.

Tabelle: Studiendaten aus 2000 Bootstrap-Stichproben. In jeder Iteration wurde bewertet, ob eine lineare oder nicht-lineare Form die Assoziation mit Fatigue besser beschreibt. Die Zahlen, die unten dargestellt sind, zeigen den Prozentsatz der Iterationen, in denen die nicht-lineare Assoziation überlegen war.

| Kovariablen                 | Nicht-lineare Form bevorzugt: |         |
|-----------------------------|-------------------------------|---------|
|                             | BIC (%)                       | MSE (%) |
| Alter                       | 94,95                         | 91,80   |
| Krankheitsdauer             | 2,90                          | 39,15   |
| CRP                         | 0,25                          | 23,65   |
| BSG                         | 0,70                          | 55,30   |
| DAS28-BSG                   | 0,45                          | 47,60   |
| FFbH                        | 100,00                        | 100,00  |
| Geschwollene Gelenke (SJC)  | 0,40                          | 23,20   |
| Schmerzhafter Gelenke (TJC) | 95,40                         | 92,00   |
| Morgensteifigkeit (Minuten) | 100,00                        | 100,00  |
| Schmerzen (NRS)             | 12,60                         | 66,35   |
| Schlafstörungen (NRS)       | 27,70                         | 74,90   |
| Body-Mass-Index (BMI)       | 41,65                         | 83,55   |
| Einschlussdatum             | 6,05                          | 70,70   |

Sensitivitätsanalysen

Bei Modellierung der SF36 Vitalitätsdimension fanden wir ähnliche Ergebnisse. Der einzige Unterschied bezieht sich auf das durchschnittliche Maß an Fatigue zu Beginn (SF36 Energie: 6,4, SF36 Fatigue: 5,5). Zur Interpretation haben wir die SF36 Summenwerte in einen Bereich umgewandelt, der der Fatigue-NRS ähnlich ist.

Quellen:

- 1 <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003056>
- 2 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae187>
- 3 <https://doi.org/10.1016/j.iclinepi.2024.111368>

Offenlegungserklärung

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