

Effektivität der zielgerichteten DMARD Therapie bei Fatigue in rheumatoider Arthritis

Adrian Richter^{1,2}, Martin Schäfer¹, Matthias E. Worsch³, Thilo Klopsch⁴, Matthias Schneider^{5,6}, Anja Strangfeld^{1,7}
1 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany; 2 Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Community Medicine, SHIP-KEF: Klinisch-Epidemiologische Forschung, Greifswald, Germany; 3 Rheumatologische Praxis, Worsch, Mühlhausen, Germany; 4 Rheumatologische Praxis, Klopsch, Neubrandenburg, Germany; Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Germany; 6 Wissenschaftlicher Beirat RABBIT, Berlin, Germany; 7 Charité Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Germany



DGRh 2025 | Abstract Nr. 256 | EV.40

Hintergrund

Randomisierte kontrollierte Studien zeigten für Januskinase-Inhibitoren (JAKi) eine wirksame Reduktion der Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis (RA). Darüber hinaus verbesserten sich auch patientenberichtete Zielgrößen wie Fatigue deutlich⁽¹⁾.
Daten zur *real-world* Effektivität von DMARDs bei der Reduktion von Fatigue sind bislang auf kleine Studien ohne Vergleichsgruppen beschränkt ⁽²⁾. Ziel dieser Analyse war es, die Effektivität von JAKi zur Reduktion der RA-assoziierten Fatigue im Vergleich zu Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren (TNFi) und Interleukin-6-Inhibitoren (IL-6i) zu untersuchen.

Schlussfolgerung

In dieser großen Kohortenstudie führten alle untersuchten Therapien innerhalb von 90 Tagen zu einer deutlichen Verbesserung der Fatigue.
Unter JAKi zeigte sich dabei eine schnellere und etwas stärkere Reduktion der Fatigue im Vergleich zu TNFi und IL-6i. Allerdings sind die Unterschiede zu TNFi und IL-6i unterhalb einer minimalen, klinisch relevanten Schwelle (~eine Einheit auf der NRS).
Die insgesamt unter JAKi beobachtete durchschnittliche Verbesserung der Fatigue überschritt die minimale, klinisch relevante Schwelle.

Methodik

Studienpopulation

- 4541 Patient*innen des deutschen Biologika-Registers RABBIT
- Beobachtungszeitraum: 2017-2023
- Therapie: TNFi, IL-6i, JAKi

Zielgröße

- Fatigue wurde per numerischer Rating-Skala (0–10) erfasst

Balancierung

- Vergleichbarkeit der Gruppen durch entropiebasierte Gewichtung ⁽³⁾
- Referenz: TNFi

Statistik

- Verlauf Fatigue: gewichtete generalisierte additive Modelle (wGAM)
- Unterschiede zwischen den Therapie-Gruppen: Berechnung über Kontraste und mittlere Differenzen der Fatigue inkl. 95% Konfidenzintervallen (KI)
- Fehlende Daten: durch 20 multiple Imputationen berücksichtigt

Sensitivitätsanalyse

- nur Patient*innen ohne Methotrexat (MTX) Komedikation (aufgrund eines Signals für MTX über eine mögliche Erhöhung der Fatigue)

Ergebnisse

Durch die entropiebasierte Gewichtung wurde eine sehr gute Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika einzelner Therapien erreicht (Tabelle).
Nach Balancierung lagen die mittleren Fatigue-Werte zu Beginn in allen Gruppen einheitlich bei 5,1 (95% KI [5,0; 5,2]).

- TNFi: Bis Tag 90 sank die Fatigue im Mittel auf 4,4 [4,3; 4,4] und bis Tag 180 auf 4,3 [4,2; 4,4].
- IL-6i: Reduzierung der Fatigue auf 4,3 [4,2; 4,5] bzw. 4,3 [4,1; 4,5].
- JAKi: stärkste und früheste Reduktion mit im Mittel 4,2 [4,0; 4,3] an Tag 90 und 4,0 [3,9; 4,2] an Tag 180 (siehe Abbildung, Panel A).

Die mittleren Unterschiede zwischen den Therapien (Abbildung, Panel B) erreichten zwar statistische Signifikanz, blieben jedoch unterhalb der klinisch relevanten minimalen Differenz (0.8-1.1 für Verbesserung ⁽⁴⁾).

Tabelle: Basismerkmale nach entropiebasierter Gewichtung⁽³⁾ und durchschnittlich über 20 Imputationen. Bei den meisten Merkmalen konnten Unterschiede zwischen den Patienten der Therapiegruppen erheblich reduziert werden; moderate Unterschiede bezüglich vorheriger bDMARD-Versagen blieben jedoch beobachtbar.

Merkmale	JAKi (N=1224)	IL-6i (N=478)	TNFi (N=2839)	SMD	p
Alter	59.1 (12.3)	59.1 (12.8)	59.1 (11.3)	<0.01	1.00
Geschlecht	362.2 (29.6)	840.0 (29.6)	141.4 (29.6)	<0.01	1.00
Krankheitsdauer	8.1 (7.5)	8.1 (8.4)	8.14 (7.3)	<0.01	1.00
CRP	12.4 (17.8)	12.4 (18.3)	12.40 (18.5)	<0.01	1.00
DAS28-ESR	4.5 (1.3)	4.5 (1.3)	4.5 (1.37)	<0.01	1.00
Funktionsfähigkeit	69.7 (22.7)	69.7 (22.2)	69.7 (22.9)	<0.01	1.00
Schmerz (NRS)	5.6 (2.3)	5.6 (2.3)	5.6 (2.5)	<0.01	1.00
BMI	27.7 (5.6)	27.7 (5.5)	27.7 (5.5)	<0.01	1.00
Fatigue (NRS)	5.0 (2.7)	5.0 (2.7)	5.0 (2.7)	<0.01	1.00
Schlafstörungen (NRS)	4.8 (3.1)	4.78 (3.1)	4.80 (3.0)	0.01	0.47
Vorherige bDMARDs				0.43	<0.01
keines	847.4 (69.2)	319 (66.7)	2536 (89.3)		
eins	209 (17.1)	77.9 (16.3)	219 (7.7)		
zwei	82.8 (6.8)	55 (11.5)	53 (1.9)		
drei oder mehr	84.8 (6.9)	26.2 (5.5)	31 (1.1)		

Ein ähnliches Muster der Besserung zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse bei Patient*innen ohne MTX (Abbildung, Panel A, gestrichelte Linien).

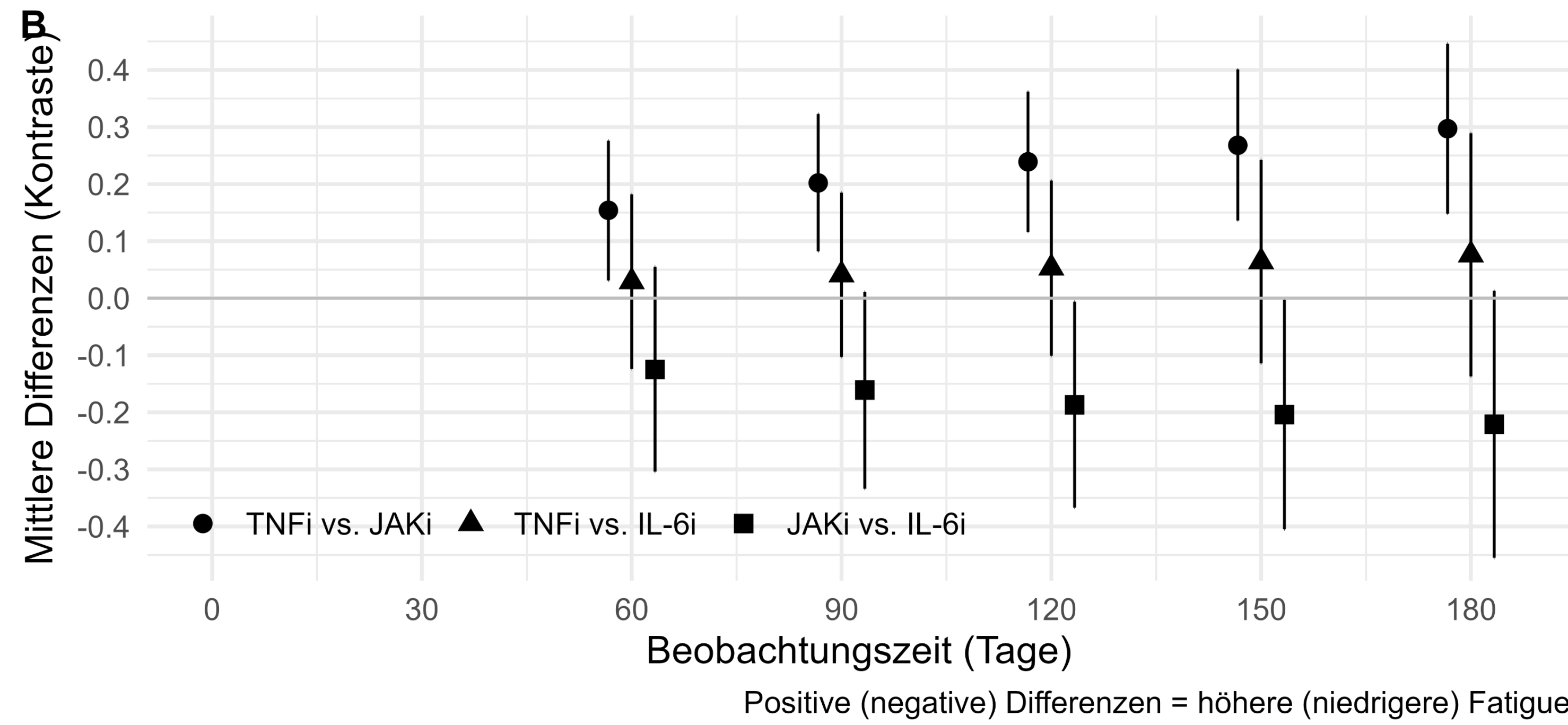
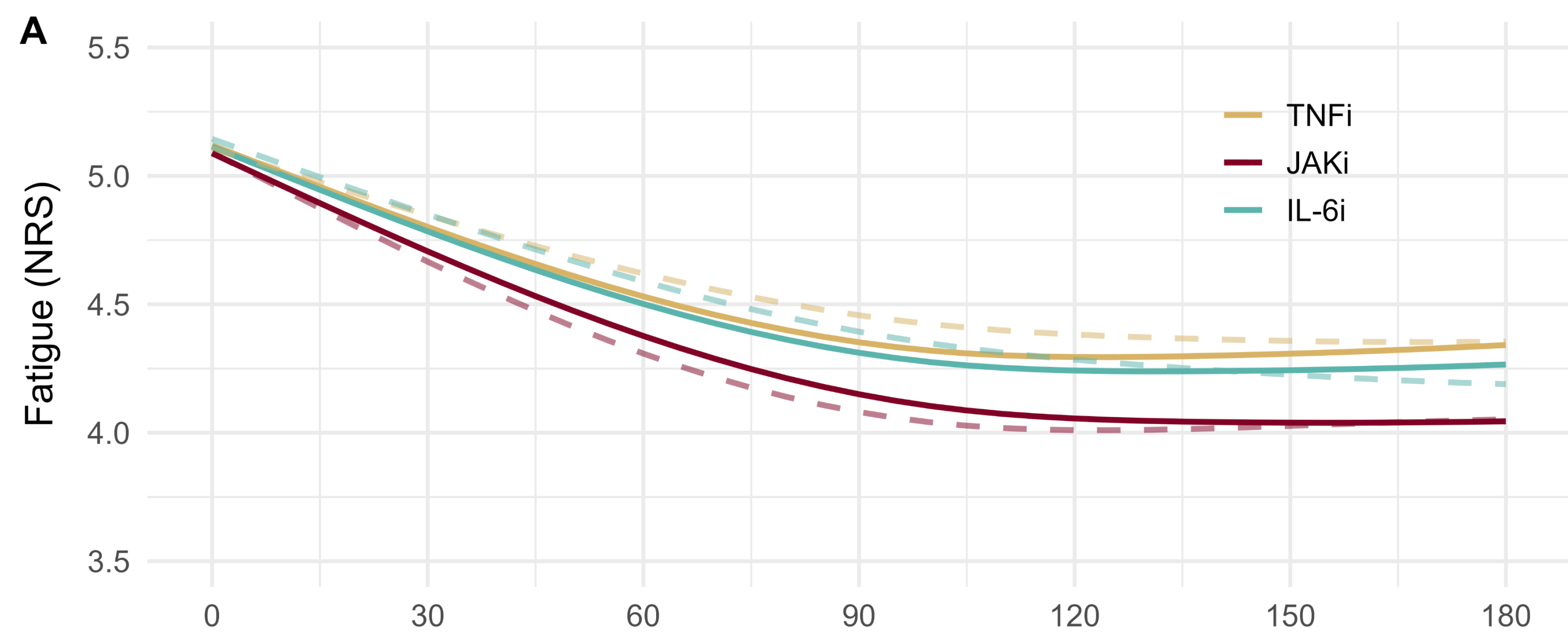


Abbildung: Das obere Panel (A) zeigt den modellbasierten Verlauf der Fatigue über 180 Tage, der aus dem gewichteten generalisierten additiven Modell ermittelt wurde (durchgezogene Linien = alle Patienten, gestrichelte Linien = Patienten ohne Methotrexat-Begleittherapie). Das untere Panel (B) zeigt die als Kontraste berechneten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, d. h. die Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen und dem Konfidenzintervall.

Quellen:
(1) <https://doi.org/10.3390/ijms23031246>
(2) <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/k78ug3>
(3) <https://doi.org/10.1093/pan/mpr025>
(4) <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>

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.