

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und
Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem
Deutschen Rheuma-Forschungszentrum

DISSERTATION

Vergleich von Therapien der rheumatoiden Arthritis in
Langzeitbeobachtungsstudien unter besonderer Berücksichtigung
fehlender Daten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Adrian Richter
aus Hoyerswerda

Datum der Promotion: 09.09.2016

Abstrakt

Zielstellung: Langzeiteffektivität und -sicherheit von Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) können mit randomisierten klinischen Studien (RCTs) nur unzureichend erforscht werden. Mit Daten einer Beobachtungsstudie wurde die Langzeitwirksamkeit: (i) durch Vergleich zweier nicht-lizenziierter Therapievarianten von Rituximab (RTX) mit der zugelassenen Variante von RTX + Methotrexat (MTX) sowie (ii) durch die Untersuchung des Einflusses sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten analysiert. Die Langzeitsicherheit wurde (iii) bezüglich der Risiken von Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen untersucht. Ein methodischer Schwerpunkt lag auf der Analyse des Einflusses fehlender Daten.

Methoden: Daten von mehr als 14.000 Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika Therapie), die seit 2001 in RABBIT mit Beginn eines DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) eingeschlossen wurden, wurden untersucht. Der Aspekt fehlender Daten wurde u.a. mit linear-gemischten-Modellen und multiplen Imputationen (Analysen: i, ii) sowie einem *generalized-estimating-equations* Modell mit multinomialer Response (Analyse: iii) berücksichtigt.

Ergebnisse: In einem naiven Vergleich erschien die RTX-Monotherapie effektiver als die beiden Kombinationstherapien. Erst nach Berücksichtigung von Dropout-Prozessen konnte eine vergleichbare Effektivität der nicht lizenzierten Therapievarianten (RTX + Leflunomid (LEF) und RTX-Monotherapie) zur lizenzierten Variante RTX + MTX gezeigt werden.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erwies sich der sequenzielle Einsatz von Biologika auch bei therapierefraktären Patienten als effektiv. Nach Stratifizierung der Patienten anhand der Anzahl vorheriger Biologika-Versagen war der Einfluss fehlender Daten marginal.

Es wurde gezeigt, dass die Risiken von Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen durch die Exposition gegenüber Biologika zum Zeitpunkt der Infektion signifikant verringert werden. In dieser ersten simultanen Untersuchung von Sepsis und Tod nach schwerwiegender Infektion konnten Design und Ergebnisse experimenteller Studien repliziert werden.

Schlussfolgerung: Analysen zur Effektivität von Medikamenten in longitudinalen Beobachtungsstudien bedürfen häufiger einer komplexen Methodik um Selektionsmechanismen und selektive Dropout-Prozesse berücksichtigen zu können. Bezüglich der Identifizierung und Analyse von Sicherheitssignalen bei Patienten der täglichen klinischen Praxis sind Beobachtungsstudien unverzichtbar, da RCTs aufgrund ihrer Ein- und Ausschlusskriterien für einen großen Teil des Patientenspektrums nicht aussagefähig sind.

Abstract

Objective: Long-term effectiveness and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis is unclear from randomized controlled trials (RCTs). In a long-term observational study (i) two off-label treatment-variants with Rituximab (RTX) were compared with the only authorized combination therapy of RTX + Methotrexate (MTX), (ii) the impact of sequential use of biologics on health-related quality of life of RA-patients and (iii) the risks of sepsis and mortality after serious infections were investigated. A particular focus was the application of methods to control for the influence of missing data.

Methods: Data of more than 14,000 patients recruited since 2001 after the start of a new DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug) in the German biologics register RABBIT (Rheumatoid Arthritis: observation of biologic therapy) were used. To address the issue of missing data in effectiveness analyses (i, ii) linear-mixed-effects models and multiple imputations were applied, in the safety analysis (iii) a recently introduced new *generalized-estimating-equations* model for multinomial responses was used.

Results: A naïve comparison of effectiveness showed a spurious superiority of RTX monotherapy. Only after consideration of dropout processes a similar effectiveness of both off-label therapies (RTX + leflunomide (LEF) and RTX monotherapie) compared to the licenced variant of RTX + MTX were shown.

Sequential use of biologics was shown to be effective regarding health-related quality-of-life in patients being previous non-responders. The impact of missing values was only marginal after stratification according to the number of previous biologic failures.

The risks of sepsis and mortality after serious infections were significantly reduced if biologic exposure was concurrent at the time of infection. This first simultaneous investigation of sepsis and death after serious infection replicated design and results of experimental studies.

Conclusion: Effectiveness studies of drugs using longitudinal observational data require more often complex methods to consider selection mechanisms and selective dropout-processes.

Observational studies are vital for the identification and analysis of safety signals in patients of daily clinical care since knowledge regarding the majority of patients cannot be drawn from RCTs due to strict inclusion and exclusion criteria.

Inhalt

Abstrakt	2
Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
2. Fragestellungen	7
2.1 Vergleich von RTX+MTX vs. RTX+LEF und RTX in Monotherapie.....	7
2.2 Einfluss sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten	7
2.3 Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen	8
3. Methodik	9
3.1 Vergleich von RTX+MTX vs. RTX+LEF und RTX in Monotherapie.....	10
3.2 Einfluss sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten	11
3.3 Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Vergleich von RTX+MTX vs. RTX+LEF und RTX in Monotherapie.....	14
4.2 Einfluss sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten	15
4.3 Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen	16
5. Diskussion	18
Literaturverzeichnis.....	22
Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	24
Eidesstattliche Versicherung	26
Publikation 1: Sustainability of Rituximab Therapy in Different Treatment Strategies: Results of a 3-Year Followup of a German Biologics Register	27
Publikation 2: Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT.....	34
Publikation 3: The impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis.	43
Lebenslauf	52
Publikationsliste	53
Danksagung	54

Abkürzungen

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AFT	<i>Accelerated failure time Modell</i>
BLUP	<i>Best linear unbiased predictor</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSRBR	British Society of Rheumatology: Biologics Register
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	<i>disease-activity-score measured in 28 joint counts</i>
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
FFbH	Funktions Fragebogen Hannover
GEE	<i>generalized estimating equation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HrQoL	<i>Health related quality of life</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LEF	Leflunomid
LME	<i>linear mixed effects</i>
MCS	<i>mental component scale</i>
MTX	Methotrexat
MDI	<i>minimum detectable improvement</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCS	<i>physical component scale</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika Therapie
RCT	<i>Randomised controlled trial</i>
RTX	Rituximab
sDMARD	synthetisches DMARD
SF36	<i>Short form 36 health survey</i>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
TNFi	TNF α Inhibitor

1. Einleitung

Für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) werden sogenannte krankheits-modifizierende Medikamente eingesetzt (*DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs*). DMARDs verlangsamen den progressiven Verlauf der Erkrankung und minimieren die chronische Entzündung bei RA-Patienten. Methotrexat (MTX) ist hierfür das meistverwendete Basismedikament zur Therapie der RA und zählt zu den synthetischen (s)DMARDs. Patienten mit besonders schwerer RA, einem sekundären Wirksamkeitsverlust der MTX-Therapie bzw. einer Kontraindikation für MTX benötigen jedoch andere Therapieoptionen. Für diese Patienten ist seit ca. 15 Jahren eine weitere Klasse von Medikamenten verfügbar: biologische (b)DMARDs greifen gezielt in biologische Prozesse des Immunsystems ein und reduzieren die Aktivität der autoimmunen Erkrankung. Wirkprinzipien der bDMARDs sind: Hemmung des Tumor-Nekrose-Faktors- α , Depletion von B-Zellen, Suppression der T-Zell-Aktivierung und die Bindung von Interleukin-6 Rezeptoren.

Nach der Zulassung von bDMARDs durch randomisierte klinische Studien (RCTs) waren Langzeitriskiken und Langzeiteffektivität bei Patienten der täglichen rheumatologischen Praxis offen; strikte Ein- bzw. Ausschlusskriterien in RCTs führten zu einer Selektion von RA-Patienten und die zumeist nur kurze Behandlungsdauer in RCTs ließ keinen Aufschluss über die Effektivität einer möglicherweise lebenslangen Therapie zu. Diese Fragestellungen sollten mit der Initialisierung von Langzeit-Beobachtungsstudien untersucht werden. In Deutschland wurde dafür das Biologika-Register RABBIT gegründet (**R**heumatoide **A**rthritis: **B**eobachtung der **B**iologika **T**herapie). Bis 2015 wurden in RABBIT mehr als 14.000 Patienten zur Beobachtung der RA-Therapie über einen Zeitraum von ≥ 5 Jahren eingeschlossen.

In longitudinalen Studien sind fehlende Daten unvermeidlich [1]: Einige Patienten können nicht bis zum Ende der geplanten Beobachtungszeit beobachtet werden, weil sie versterben oder nicht mehr erreicht werden (*dropouts*), andere Fälle können nicht analysiert werden, weil Informationen, z.B. zu unerwünschten Ereignissen, nicht verfügbar sind. Auch in aufwendig monitorierten Studien wie RABBIT (*Dropout-Rate*: $\leq 5\%$ jährlich), muss bei der Analyse mit diesen fehlenden Daten adäquat umgegangen werden. Solange das Auftreten fehlender Daten rein zufällig ist und sich gleichermaßen auf Therapiegruppen verteilt, sind fehlende Werte bei der Auswertung klinischer Fragestellungen vernachlässigbar. In der Realität ist dies selten. Unterscheiden sich Therapiegruppen bezüglich fehlender Daten nun systematisch, müssen häufig komplexere statistische Methoden oder Modelle verwendet werden. In dieser Arbeit wurden drei klinische Fragestellungen unter besonderer Berücksichtigung fehlender Daten untersucht.

2. Fragestellungen

2.1 Vergleich von RTX+MTX vs. RTX+LEF und RTX in Monotherapie

Rituximab (RTX) ist ein gentechnisch hergestellter Antikörper der durch die Bindung an den CD20-Rezeptor von B-Zellen zu deren Depletion führt. Seit 2006 ist RTX, nach vorherigem Versagen eines TNF-Inhibitors (TNFi), und nur in der Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Therapie der RA zugelassen. Die Verwendung von RTX in Kombination mit einem anderen sDMARD, wie z.B. Leflunomid (LEF), oder von RTX in Monotherapie ist *off-label*, d.h. außerhalb der Zulassungsbedingungen. Für einige RA-Patienten mit vorherigem TNFi-Versagen stellen die Therapien RTX+LEF oder RTX in Monotherapie aber notwendige Therapieoptionen dar, da die Kombinationstherapie RTX+MTX z.B. aufgrund einer Lebererkrankung [2] kontraindiziert ist. Die übergeordnete Fragestellung der ersten Publikation lautete:

- (1) Sind die nicht zugelassenen Therapievarianten von RTX, als Monotherapie oder in Kombination mit LEF, vergleichbar effektiv in der Kontrolle der Krankheitsaktivität wie die zugelassene Kombination RTX+MTX?

Diese Fragestellung wurde bereits in Chatzidionysiou et al. [3] untersucht, aber ohne umfassende Berücksichtigung möglicher verzerrender Einflussfaktoren wie: (i) *Confounding* durch Selektionsmechanismen bei der Therapiewahl zu Baseline, (ii) Dosierungen begleitender Glukokortikoide, (iii) zeitliche Abstände von Re-Infusionen mit RTX, (iv) Abbruchraten der Therapien und (v) Dropout-Raten der einzelnen Therapiestrategien. Für einen validen Vergleich der Therapien mussten diese Aspekte berücksichtigt werden. Sie sollten gleichzeitig sekundäre Fragestellungen beantworten:

- (2) Besteht ein *channeling* von Patienten hin zu einer bestimmten Therapiestrategie?
- (3) Ist der Einsatz begleitender Glukokortikoide vergleichbar?
- (4) Welche klinischen Parameter beeinflussen die Therapiekontinuität bzw. sind Risikofaktoren für den Dropout von Patienten?

2.2 Einfluss sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten

RA-Patienten haben neben den RA-typischen Symptomen, wie z.B. entzündete und schmerzhafte Gelenke, Morgensteifigkeit und Fatigue, auch gegenüber Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen eine Prädisposition. RA als Grunderkrankung sowie das Vorliegen weiterer Komorbiditäten führen in der Konsequenz zu einer stark verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Es ist bekannt, dass gemessen an physischer, mentaler und sozialer

Funktionalität (HrQoL=*health related quality of life*) RA-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung stark beeinträchtigt sind [4].

In RCTs mit RA-Patienten konnten für bDMARDs signifikante Verbesserungen bezüglich der HrQoL (gemessen am SF36) gezeigt werden [5,6]. Allerdings gelten diese Ergebnisse für eine Selektion von Patienten: jüngere Patienten mit weniger Komorbiditäten als in der täglichen rheumatologischen Praxis. Zudem berücksichtigten RCTs selten Patienten mit vorherigem bDMARD-Versagen [5,6]. In RABBIT wird etwa ein Drittel (36%) der Patienten mit dem Beginn eines zweiten oder dritten Biologikums eingeschlossen. Wie effektiv und anhaltend (24 Monate) die Lebensqualität bei therapierefraktären Patienten mittels sequenziellem Einsatz von Biologika verbessert werden kann, wurde mit der zweiten Publikation zum ersten Mal untersucht. Primäre Fragestellungen waren:

- (1) Welche Beeinträchtigung haben RA-Patienten bezüglich der Lebensqualität im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsstandardisierten Normalbevölkerung?
- (2) Welche Unterschiede in der Lebensqualität zeigen Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger bDMARD Versagen?
- (3) Wie entwickelt sich die Lebensqualität von RA-Patienten im 2-Jahres Verlauf?
- (4) Welche Verbesserung in der Lebensqualität kann als klinisch relevant betrachtet werden?

Der Biologika-spezifische Einfluss auf die Lebensqualität der RA-Patienten hatte in dieser Untersuchung eine nachgeordnete Priorität. Aufgrund der Leitlinien zur Verordnung von Biologika bei RA-Patienten (TNFi: primär als erstes Biologikum, andere bDMARDs eher nach TNFi-Versagen) erfolgten die Vergleiche einzelner bDMARDs ausschließlich innerhalb der Strata sequenziellen bDMARD-Einsatzes.

2.3 Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen

Das Risiko schwerwiegender Infektionen (SI) unter bDMARD-Therapie wurde nach der Zulassung aller Substanzen in zahlreichen Publikationen untersucht [7,8]. Eine Weiterverfolgung des klinischen Verlaufs nach SI und die Untersuchung der Risiken weiterer Komplikationen erfolgten dagegen selten [9]. Die Komplikation einer SI kann jedoch sehr schwerwiegend sein: die SI kann zur Sepsis eskalieren und zum Tod des Patienten führen.

In diesem Zusammenhang, der Pathogenese von SI zu Sepsis, wurde die Rolle von TNFi als mögliche Interventionsmöglichkeit bereits untersucht. Experimentelle Studien zeigten in Tierversuchen signifikant protektive Effekte der TNFi bezüglich des Überlebens von Sepsis, wenn die Immunisierung gegen Cachectin (TNF α) vor der Infektion erfolgte [10,11]. RCTs hingegen, in denen Patienten mit diagnostizierter Sepsis mit TNFi behandelt wurden, konnten keine

Behandlungserfolge belegen [12]. Bei einem Vergleich der Studiendesigns wird jedoch deutlich, dass sich die RCTs stark von den experimentellen Studien unterscheiden. In den experimentellen Studien erfolgte die Gabe von TNFi vor der Provokation der Sepsis durch Infektion [12,13].

Bei der Behandlung der RA erfolgt die Exposition gegenüber Biologika häufig vor der SI. Diese Besonderheit ermöglicht die Untersuchung einer Abfolge von Ereignissen, die näher am Design experimenteller Studien liegen. Mit Daten des RABBIT Registers wurde ausgehend von der SI das Risiko untersucht, eine Sepsis zu entwickeln. Zusätzlich sollte die Unsicherheit bezüglich der Diagnosen von Sepsis methodisch berücksichtigt werden und der Tod nach SI (≤ 90 Tage) ebenfalls in die Analyse mit aufgenommen werden. In dieser ersten simultanen Untersuchung von Sepsis und Tod nach SI standen folgende Fragestellungen im Vordergrund:

- (1) Welche Faktoren beeinflussen die Risiken von Sepsis oder Tod nach SI?
- (2) Welche Faktoren beeinflussen das Risiko einer letalen Sepsis nach SI?
- (3) Welche Faktoren beeinflussen die Gesamtmortalität nach SI?

In sekundären Fragestellungen wurden:

- (i) ein möglicher Unterschied der Spektren SI unter der bDMARD und sDMARD Therapie,
- (ii) Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen den einzelnen DMARD-Klassen,
- (iii) der Einfluss unvollständiger Informationen zu SI und fehlender Daten sowie
- (iv) der Einfluss von *Dropouts*

untersucht.

3. Methodik

Die hier dargestellte Methodik ist eine Zusammenfassung der statistischen Methoden die bei der Untersuchung der primären klinischen Fragestellungen angewendet wurden. Die Ursachen fehlender Daten werden jeweils explizit beschrieben, die Nomenklatur statistischer Fachliteratur zu fehlenden Daten wird jedoch nicht verwendet. Aufgrund der Zielgruppe der Publikationen, klinisch tätige Rheumatologen, wurde darauf verzichtet. Zur Vervollständigung: Die übliche Nomenklatur unterscheidet fehlende Daten in (a): *missing completely at random*, (b): *missing at random* und (c): *missing not at random* [14] In den ersten beiden Publikationen wird für fehlende Daten der Prozess (b) angenommen. In der dritten Publikation treten *Dropouts* und fehlende Diagnosen von Sepsis möglicherweise durch Prozess (c) auf.

3.1 Vergleich von RTX+MTX vs. RTX+LEF und RTX in Monotherapie

Diese Publikation untersuchte RTX-naive Patienten die seit 2007 mit gesicherter RA (ACR Kriterien 1987 [15]) und dem Beginn einer RTX-Therapie eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden entsprechend der begleitenden sDMARD-Therapie in: (a) RTX+MTX, (b) RTX+LEF und (c) RTX-Monotherapie stratifiziert. RTX in Kombination mit anderen sDMARDs wie Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Gold (n=44) wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit einer Dreifach-Kombination RTX+MTX+LEF (n=15). Patienten bei denen keine Daten von *Follow-Up*-Visiten zugänglich waren (n=40) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Für den Vergleich der Therapiestrategien konnten Daten von 907 Patienten verwendet werden.

RATEN VON DROPOUTS UND THERAPIEABBRÜCHEN

Patienten die nicht mehr zu geplanten Visiten beim Rheumatologen erschienen, wurden als *Dropouts* klassifiziert. Der Vergleich der Therapien bezüglich ihrer Dropout-Raten erfolgte mit einem *Cox proportional-hazard*-Modell. Raten von Therapieabbrüchen wurden deskriptiv mit Kaplan-Meier Kurven beschrieben und Unterschiede mittels log-rank-Test getestet.

APPLIKATIONSINTERVALLE DER RTX INFUSIONEN

Die Häufigkeit von RTX Infusionen und deren Applikationsintervalle wurden mit *accelerated failure time* (AFT) Modellen analysiert [16]. Mit dieser Modellklasse konnte untersucht werden ob einzelne Faktoren das Zeitintervall bis zur Re-Infusion mit RTX verkürzen und ob ein Unterschied zwischen den Therapievarianten bestand.

DOSIS BEGLEITENDER GLUKOKORTIKOID-THERAPIE

Die Dosis begleitender Glukokortikoide im Verlauf der Beobachtung wurde mit *linear mixed effects* (LME) Modellen untersucht [17]. Eine Besonderheit dieser Modellklasse ist, dass Patienten mit partiell fehlenden Daten für die Schätzung des mittleren Verlaufs nicht ausgeschlossen werden [1,17]. Aufgrund der hohen Kollinearität mit dem DAS28, wurden mittlere Glukokortikoiddosierungen gesondert betrachtet.

KONTROLLE DER KRANKHEITSAKTIVITÄT IM ZEITRAUM VON 3 JAHREN

LME-Modelle wurden auch für die Beurteilung der Effektivität, gemessen am DAS28-BSG, verwendet. Der DAS28-BSG ist ein sogenannter *composite score* zur Beurteilung der Krankheitsaktivität von RA-Patienten [18]. Zur Veranschaulichung des Einflusses von *Dropouts* wurden zwei methodische Ansätze in Kontrast gestellt: eine „*Completer-Analyse*“ mit den Patienten, die über drei Jahre hinweg beobachtet wurden sowie eine „*Intention-to-treat (ITT)-Analyse*“, bei der alle Patienten berücksichtigt wurden. Im letzteren Ansatz wurden DAS28-Werte

von Patienten, die entweder Therapiewechsel vollzogen oder nicht mehr weiter beobachtet werden konnten (*Dropouts*) durch multiple Imputationen [19] berücksichtigt. Das Imputationsmodell enthielt die Kovariablen: Alter, Geschlecht, Anzahl vorheriger DMARD Versagen sowie den zurückliegenden Verlauf der Krankheitsaktivität (DAS28) und der physischen Funktionskapazität (FFbH). Dabei wurde ein Ansatz sequenzieller Regressionsmodelle zur Imputation verwendet [19]. Innerhalb der LME-Modelle wurde für folgende Werte zu Baseline adjustiert: DAS28, physische Funktion (FFbH), Therapie (RTX+MTX (Referenz), RTX+LEF und RTX-Monotherapie), Rheumafaktor, *Follow-Up*-Zeit, Anzahl von Komorbiditäten und vorheriger bDMARD Versagen.

Zusätzlich zu diesen Haupteffekten wurde der Interaktionseffekt aus: Therapie**Follow-Up*-Zeit in das Modell mit aufgenommen, um die Therapien auf Unterschiede im Verlauf der Reduzierung der Krankheitsaktivität zu testen. Dieser Test ist kein Äquivalenztest, das Vorliegen nicht signifikanter Unterschiede bedeutet nicht zugleich die Äquivalenz der mittleren DAS28-Verläufe.

3.2 Einfluss sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten

Der SF36 wird in RABBIT seit 2007 zu Baseline und dann einmal jährlich im *Follow-Up* bei den Patienten erfragt. Für diese Untersuchung wurden Patienten berücksichtigt, die in RABBIT seit 2007 mit dem Beginn einer DMARD-Therapie eingeschlossen wurden. Diese Patienten wurden stratifiziert in: (a) sDMARD, (b) 1. bDMARD, (c) 2. bDMARD und (d) ≥ 3 . bDMARD bei Einschluss in RABBIT. Patienten ohne *Follow-Up*-Visite wurden ausgeschlossen (n=128), ebenso Patienten, die mit dem Beginn eines sDMARD eingeschlossen wurden, jedoch nicht bDMARD-naive waren (n=29). Insgesamt wurden Daten von 3.875 Patienten analysiert. Entsprechend dem Manual zum SF36 [20] wurden acht Subskalen des SF36 und die zusammengefasste *physical component scale* (PCS) sowie *mental component scale* (MCS) berechnet. Der Vergleich der Charakteristika von RA-Patienten in o.g. Strata erfolgte zu Baseline univariat; Patienten die mit dem ersten bDMARD eingeschlossen wurden, galten dabei als Referenz.

LEBENSQUALITÄT VON RA-PATIENTEN IM VERGLEICH ZUR NORMALBEVÖLKERUNG

Für den Vergleich mit der Normalbevölkerung wurde eine repräsentative Referenzpopulation von bundesweit erfassten Daten des Deutschen Zentrums für Altersforschung verwendet, wobei der Erhebungszeitraum zwischen 2008-2011 lag [21]. Verglichen wurden Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren bei standardisierter Geschlechtsverteilung.

MODELLIERUNG DES 2-JAHRES VERLAUFS DES SF36

Der Verlauf der SF36 PCS und MCS-Skalen wurde ebenfalls mit LME-Modellen analysiert. Die positive Eigenschaft dieser Modelle bezüglich *Dropouts* wurde bereits in Abschnitt 3.1 erläutert. In Kürze zusammengefasst, Schätzungen des mittleren Verlaufs von SF36-PCS (MCS) über 24 Monate sind nicht durch *Dropouts* verzerrt. In das multiple LME-Modell gingen Therapiestratum, Geschlecht, Alter, Beobachtungszeit und ein Interaktionsterm aus Beobachtungszeit und Therapiestratum ein.

In Subanalysen, innerhalb der Strata, wurde der Einfluss der individuellen Biologika auf den Verlauf bzw. Verbesserungen im SF36 ebenfalls in LME-Modellen untersucht.

RATEN VON DROPOUTS

Patienten, die nicht mehr zu geplanten Visiten beim Rheumatologen erschienen, wurden als *Dropouts* klassifiziert. Strata von bDMARD-Versagen wurden bezüglich ihrer Dropout-Raten verglichen.

BERECHNUNG KLINISCH RELEVANTER VERBESSERUNGEN

Anhand der PCS und MCS Summenscores wurde nach 12 und 24 Monaten der Anteil von Patienten bestimmt, der eine minimal nachweisliche Verbesserung (*minimum-detectable-improvement* (MDI)) erreichte. Die MDI ist definiert als Verbesserung, die nicht durch zufällige Schwankungen oder Messfehler des Messinstruments verursacht werden [22,23]. Die Berechnung erfolgt nach: $MDI = 2 \cdot SD \cdot \sqrt{2 \cdot (1 - \rho)}$ [24] wobei eine publizierte Korrelation der Test-Retest-Reliabilität des SF36 verwendet wurde [20] und die Standardabweichung empirisch aus den RABBIT-Daten bestimmt wurde. Bei der Berechnung dieser Anteile wurden Patienten die bereits zu Baseline hohe Werte im SF36 zeigten und die MDI daher nicht erreichen konnten, bei dieser Analyse nicht berücksichtigt (n=118).

Die Berechnung dieser Anteile erfolgte zu den Endpunkten 12 und 24 Monate nach Einschluss. Im Gegensatz zur Modellierung des Verlaufs von PCS und MCS über 24 Monate mit LME-Modellen, können unterschiedliche Raten von *Dropouts* in den einzelnen Strata verzerrend auf die Ergebnisse dieser Anteilsberechnungen wirken. Um diesen Effekt zu minimieren wurde der *best-linear-unbiased-predictor* (BLUP) [25] aus den Modellierungen zum 24-Monats-Verlauf von PCS und MCS verwendet. Damit konnten auch Patienten mit unvollständigem Follow-Up bei dieser Analyse berücksichtigt werden.

3.3 Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen

Alle Patienten des RABBIT-Registers, bei denen SI aufgetreten sind, wurden bezüglich des Risikos der Entwicklung einer Sepsis untersucht. SI mussten nach der ICH-Definition (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) [26] als schwerwiegend klassifiziert sein. Insgesamt hatten 947 von 12.097 RABBIT-Patienten mindestens eine SI. Davon konnten 88 Patienten (n=108 SI) aufgrund unvollständiger Datumsangaben zur SI nicht in die primäre Analyse eingeschlossen werden. Die primäre Analyse bezieht sich auf 1.017 SI in 859 Patienten.

Behandlungsregime wurden entsprechend der DMARD-Therapie zum Zeitpunkt der SI definiert in (i) TNFi: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab, (2) andere bDMARDs: Abatacept, Rituximab und Tocilizumab und (3) sDMARDs: alle konventionell synthetischen DMARDs.

MODELL-BASIERTE ANALYSEN

Untersucht wurden insgesamt drei Ansätze (Abbildung 1). In Ansatz A gingen alle Analysen vom Ereignis der SI aus, drei mögliche Ausgänge der SI wurden simultan modelliert: 1: Heilung der SI, 2: Sepsis (≤ 30 Tage nach SI) und 3: Tod ohne diagnostizierte/bekannte Sepsis (≤ 90 Tage nach SI). Beim Ereignis Sepsis nach SI wurde in Ansatz A nicht nach dem Ausgang der Sepsis (Überleben/Tod durch Sepsis) unterschieden.

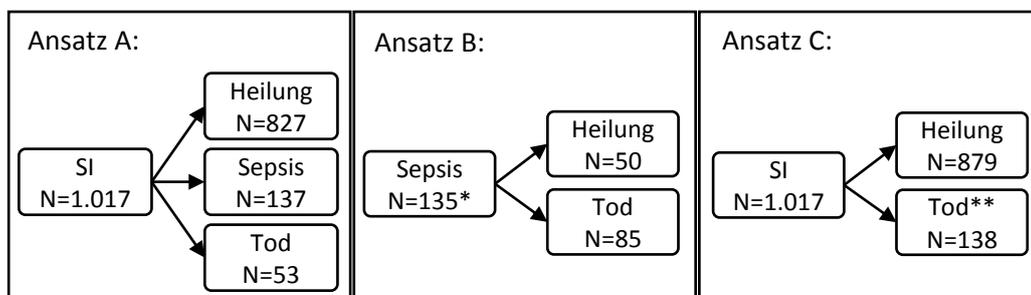


Abbildung 1: Darstellung der drei Untersuchungsansätze. *=137 Sepsen wurden in 135 Patienten gemeldet; **=alle tödlichen Ausgänge nach SI wurden zusammengefasst.

Die Analyse von drei Endpunkten in Ansatz A ist vergleichbar mit Überlebenszeitanalysen bei denen sogenannte *competing risks* angenommen werden [27]. Die Erweiterung der Analysen um das Ereignis „Tod nach SI ohne bekannte Sepsis“ war notwendig, um eventuell nicht bekannte Fälle von Sepsis für die Auswertung nicht auszuschließen. Für diesen Ansatz wurde ein neu eingeführtes *generalized estimating equation* (GEE)-Modell mit multinomialen Response verwendet. Mit diesem Modell können multiple Ereignisse von Patienten mit ≥ 2 SI und deren

Abhängigkeiten berücksichtigt werden. Das Modell wurde 2014 in der freien Statistik-Software R implementiert [28,29]. Ein ähnlicher Ansatz wurde bei der Analyse von *competing risks* in einem Zeit-diskreten Überlebenszeitmodell bei Barnett et al. [30] angewendet.

In Ansatz B erfolgte die Analyse auf Patientenebene in Form eines multiplen logistischen Regressionsmodells. Ansatz C ging wieder vom Ereignis der SI aus, äquivalent zu Ansatz 1 wurde ein GEE verwendet, jedoch mit binärem Response.

SENSITIVITÄTSANALYSEN

Zur Überprüfung der Konsistenz und Sensitivität der primären Ergebnisse wurden vier Analysen durchgeführt. In Analyse 1 wurde das Risiko für Sepsis und Tod nach SI in einer Subpopulation von Patienten mit Pneumonien durchgeführt. Diese Einschränkung sollte mögliche verzerrende Effekte aufgrund unterschiedlicher Spektren von SI unter sDMARD und bDMARDs ausschließen. In der zweiten Analyse wurden Patienten ausgeschlossen, die SI unter sDMARD entwickelt hatten, vorher aber bereits gegenüber bDMARDs exponiert waren. Der Vergleich erfolgte von Patienten mit bDMARD Exposition zur SI vs. bDMARD-naiven Patienten. In der dritten Analyse wurden 108 SI mit unzureichenden Informationen zum Datum der SI eingeschlossen. Es wurde angenommen, dass die letzte bekannte Exposition gegenüber DMARDs auch zum Zeitpunkt der SI bestand. Ein sogenanntes *worst-case scenario* erfolgte in der vierten Sensitivitätsanalyse bei Patienten die eine unzureichende *Follow-Up-Zeit* (≤ 90 Tage) nach der letzten SI hatten und bei denen weder Sepsis noch Tod gemeldet wurde. Falls diese Patienten zum Zeitpunkt der SI gegenüber bDMARDs exponiert waren, wurde ein informativer *Dropout* angenommen: Dropout aufgrund einer Sepsis und diese Ereignisse wurden künstlich zu den Daten imputiert.

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich von RTX+MTX vs. RTX+LEF und RTX in Monotherapie

PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZU BASELINE UND CONFOUNDING

Patienten die in RABBIT eine RTX-Therapie begonnen haben wurden zu 94,2% mit der Standarddosierung behandelt (2 Infusionen à 1000mg im Abstand zwei Wochen), die mittlere Beobachtungszeit lag in allen Therapieregimen bei drei Jahren. Die Anzahl vorheriger sDMARD und bDMARD-Versagen unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Therapieformen.

Signifikante Unterschiede wurden zwischen Patienten der zugelassenen RTX+MTX - Therapie und der RTX-Monotherapie gefunden. Letztere waren älter, hatten eine höhere Krankheitsaktivität (DAS28), geringere Funktionskapazität (FFbH) und mehr als zwei Drittel (68,4%) der Patienten zeigten eine Multimorbidität (≥ 2 Komorbiditäten, RTX+MTX: 48.1%).

KOMEDIKATION MIT GLUKOKORTIKOIDEN UND RTX RE-INFUSIONEN

Zu Baseline wurden Patienten der RTX-Monotherapie mit signifikant höheren Dosierungen als Patienten der RTX+MTX-Therapie behandelt. Im *Follow-Up* erhielten Patienten der RTX+LEF-Therapie signifikant weniger Glukokortikoide als Patienten der anderen Therapien.

Infusionen weiterer RTX Zyklen werden frühestens sechs Monate nach der ersten Infusion in Betracht gezogen. In den untersuchten Behandlungsgruppen erfolgten Re-Infusionen mit RTX in ähnlichen Zyklen, d.h. in keiner der Behandlungsgruppen wurden Re-Infusionen systematisch eher bzw. verzögert durchgeführt.

THERAPIEKONTINUITÄT UND DROPOUTS

Patienten unter RTX-Monotherapie brachen die RTX-Therapie signifikant häufiger ab als Patienten in beiden anderen Therapiegruppen (log rank Test: $p < 0,01$). Die Anzahl von *Dropouts* war bei der RTX-Monotherapie ebenfalls signifikant höher (HR: 1.7 95% KI: [1,2; 2,3]) als unter RTX+MTX (Referenz) sowie RTX+LEF (HR: 1.1 95% KI: [0,7; 1,7]). Auch Rheumafaktor-negative Patienten hatten ein höheres Risiko (HR: 1.5 95% KI: [1.0; 2.1]) aus der Beobachtung zu fallen.

EFFEKTIVITÄT

In der *Completer*-Analyse und der *Intention-to-treat*-Analyse wurde für Unterschiede der Behandlungsgruppen zu Baseline adjustiert: DAS28, FFbH, Alter sowie die Anzahl der Komorbiditäten.

Bei der *Completer*-Analyse war die RTX-Monotherapie am effektivsten. Trotz höheren DAS28 dieser Patienten zu Baseline wurde der DAS28 schneller reduziert und verblieb bis zum Monat 36 der Therapie ca. 0,2-0,4 Punkte unter dem der Referenztherapie RTX+MTX ($p=0.04$).

Unter Berücksichtigung fehlender Daten durch *Dropouts* und Therapieabbrüche mittels multipler Imputationen zeigte der ITT-Ansatz keinen Unterschied zwischen den Therapien. In allen Behandlungsgruppen wurde der DAS28 im Mittel um 1.9 Punkte vermindert.

4.2 Einfluss sequenzieller Biologika-Therapie auf die Lebensqualität von RA-Patienten

PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZU BASELINE

Von insgesamt 3.875 Patienten waren 28,7% bei Einschluss in RABBIT Biologika-naiv und wurden mit einem sDMARD behandelt, 34,9% erhielten das erste Biologikum, mehr als ein Drittel (36,4%) der Patienten bereits das zweite oder dritte bDMARD. Mit jedem Stratum eines weiteren DMARD-Versagens stieg die Krankheitslast der Patienten an, Patienten mit ≥ 2 bDMARD-Versagen hatten die geringste körperliche Funktion (FFbH), den höchsten DAS28, ein hohes

Schmerzniveau und Fatigue sowie eine höhere Anzahl von Komorbiditäten. Konträr dazu nahm das mittlere Erkrankungsalter mit jedem Stratum vorheriger DMARD Versagen signifikant ab; das mittlere Alter der Patienten war zwischen den Strata hingegen vergleichbar.

LEBENSQUALITÄT VON RA-PATIENTEN IM VERGLEICH ZUR NORMALBEVÖLKERUNG

Unabhängig von der Anzahl der DMARD Versagen hatten RA-Patienten bei Einschluss in RABBIT in allen physischen und mentalen Komponenten des SF36 eine deutlich verringerte Lebensqualität im Vergleich zu einer in Alter und Geschlecht vergleichbaren Normalbevölkerung. Innerhalb von 12 Monaten verbesserte sich die Lebensqualität in allen Strata vorheriger DMARD Versagen signifikant, der Unterschied zur Normalbevölkerung verblieb jedoch erheblich. (Diese Unterschiede wurden in der Originalpublikation ausschließlich grafisch dargestellt (Fig 2)).

LEBENSQUALITÄT VON RA-PATIENTEN IM 2-JAHRES VERLAUF

Gemessen an den PCS- und MCS-Skalen verbesserten sich Patienten aller Strata signifikant innerhalb der ersten 12 Monate Therapie, die Verbesserung hielt zwischen Monat 12 und 24 an. Innerhalb der Strata konnten keine Biologika-spezifischen Effekte festgestellt werden. (Dieses Ergebnis wurde ausschließlich grafisch in der Originalpublikation dargestellt (FIGURE 3)).

KLINISCH RELEVANTE VERBESSERUNGEN

Für diese Population wurden folgende MDIs berechnet: 17,95 (22.18) Punkte auf der PCS (MCS). Die Anzahl der Patienten die aufgrund hoher PCS- und MCS-Werte zu Baseline diese Verbesserungen nicht erreichen konnten war sehr gering ($\leq 5,6\%$ der Patienten). Patienten die mit dem ersten bDMARD behandelt wurden verbesserten sich am häufigsten über MDIs hinaus. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio, 1. bDMARD Referenz) anderer Strata war geringer: sDMARD 0,73 (95% KI: [0,61; 0,86]), 2. bDMARD 0,84 (95% KI: [0,69; 1,01]) und ≥ 2 . bDMARD: 0,71 (95% KI: [0,58; 0,87]).

4.3 Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen

SCHWERWIEGENDE INFEKTIONEN

Unter 1.017 SI waren Pneumonien am häufigsten (n=332, 28,4%), gefolgt von Knochen- und Gelenkinfektionen (n=131, 11,2%) sowie SI der Atemwege (n=120, 10,3%). Das Spektrum SI war unabhängig von der Art der Therapie der Patienten (bDMARD vs. sDMARD) und davon ob die Patienten später eine Sepsis entwickelten oder nicht. Insgesamt eskalierten 137/1.017 SI zu einer Sepsis, wobei 85 Sepsen einen tödlichen Ausgang hatten. In 53 Fällen war die SI tödlich ohne die Meldung einer vorhergehenden Sepsis.

PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZUM ZEITPUNKT DER SI

Patienten die entweder mit TNFi, anderen bDMARDs oder sDMARDs zum Zeitpunkt der SI behandelt wurden, zeigten nur geringe Unterschiede in ihren klinischen Charakteristika. Lediglich das Alter der Patienten mit sDMARD-Therapie zur SI war signifikant höher als das der bDMARD Patienten. Auffällig war die hohe Anzahl von Patienten, die eine bDMARD-Therapie begonnen und zum Zeitpunkt der SI bereits wieder beendet hatten. Diese Gruppe von Patienten wurde in einer Subanalyse berücksichtigt.

RISIKO VON SEPSIS UND TOD NACH SCHWERWIEGENDEN INFEKTIONEN

Das Risiko, eine Sepsis nach SI zu entwickeln, erhöhte sich mit dem Alter der Patienten signifikant. Chronische Nierenerkrankung und geringe körperliche Funktion (FFbH) erhöhten ebenfalls das Risiko. Die Exposition gegenüber Biologika zum Zeitpunkt der SI reduzierte das Risiko signifikant (TNFi OR: 0,64, 95% KI: [0,42; 0,97] und andere bDMARDs OR: 0,45, 95% KI: [0,25; 0,80]). Kein Zusammenhang wurde für begleitende Glukokortikoide und eine prävalente Herzinsuffizienz gefunden.

Das Risiko für Tod nach SI (ohne Sepsis) war bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht (OR: 3.56, 95% KI: [1,73; 7,33]), ebenso für ältere Patienten und bei begleitender Therapie mit Hochdosis-Glukokortikoiden. Bessere körperliche Funktion (OR: 0,86, 95% KI: [0,76; 0,98]) und Behandlung mit Biologika zum Zeitpunkt der SI waren signifikant protektiv (OR TNFi: 0,48, 95% KI: [0,24; 0,95], OR andere bDMARDs: 0,16, 95% KI: [0,05; 0,54]).

DER EINFLUSS DES ABSETZENS EINER BIOLOGIKATHERAPIE

Für diese Subanalyse wurden bDMARDs zum Zeitpunkt der SI zusammengefasst und nur der Ausgang der ersten SI betrachtet. Letztere Einschränkung wurde vorgenommen, um den Effekt von Behandlungsentscheidungen aufgrund von SI zu reduzieren. Patienten wurden entsprechend ihrer Exposition gegenüber Biologika zum Zeitpunkt der SI kategorisiert in: [a] bDMARD-naiv, [b] bDMARD-exponiert und [c] bDMARD vor SI (>1 Monat) abgesetzt.

Ergebnisse der adjustierten, multinomialen logistischen Regression zeigten für Patienten, die bDMARDs vor der SI abgesetzt hatten, ähnliche Risiken für Sepsis und Tod nach SI wie bei bDMARD-naiven Patienten (OR Sepsis: 0,97; 95% KI: [0,56; 1,70]; OR Tod nach SI: 0,96; 95% KI: [0,42; 2,17], Referenz: bDMARD-naive Patienten).

MORTALITÄT NACH SEPSIS UND GESAMTMORTALITÄT NACH SI

Im multiplen logistischen Regressionsmodell zur Untersuchung von Tod nach Sepsis (Ansatz B) wurde aufgrund der Fallzahl (85/135) nur für Alter, Geschlecht, DMARD und dem Vorliegen von

Herzinsuffizienz adjustiert. Das Risiko stieg mit dem Alter signifikant OR (pro 10 Jahre): 1,53; 95% KI: [0,56; 1,70]. Die Behandlung mit TNFi verringerte signifikant das Risiko nach Sepsis zu versterben OR: 0,28; 95% KI: [0,12; 0,63], die Behandlung mit anderen bDMARDs hatte keinen signifikanten Einfluss OR: 0,76; 95% KI: [0,22; 2,67].

Ergebnisse des Untersuchungsansatzes C, Gesamtmortalität nach SI, zeigten ähnliche Effekte der Kovariablen: Alter, Herzinsuffizienz, und Nierenerkrankung erhöhten das Risiko zu versterben, bessere physische Funktion und die Behandlung mit bDMARDs waren signifikant mit einer Verringerung des Risikos assoziiert.

SENSITIVITÄTSANALYSEN

In jeder der Sensitivitätsanalysen wurde ein multiples Regressionsmodell geschätzt, dargestellt wurden in der Originalpublikation nur die adjustierten ORs der DMARD-Therapie (TNFi vs. sDMARDs bzw. andere bDMARDs vs. sDMARDs). Alle Analysen zeigten eine konsistente Verringerung der Risiken von Sepsis und Tod nach SI, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der SI gegenüber bDMARDs exponiert waren.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden drei unterschiedliche klinische Fragestellungen anhand von Daten einer Langzeitbeobachtungsstudie untersucht. Die ersten beiden Fragestellungen beschäftigten sich mit der Effektivität von Biologika unter Bedingungen der täglichen rheumatologischen Praxis, das dritte Thema behandelte eine Analyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Allen Themen gemein war die Berücksichtigung möglicher fehlender Daten in der statistischen Modellierung.

Insbesondere in der ersten Publikation wurden umfassend ergebnisverzerrende Einflüsse durch fehlende Daten untersucht. Die primäre Fragestellung galt dem Vergleich der Effektivität zweier nicht-lizenzierten Anwendungen der RTX-Therapie mit der zugelassenen Kombinationstherapie von RTX+MTX. Neben den dargestellten Selektionsmechanismen zu Baseline, Patienten der RTX-Monotherapie wären älter, hatten mehr Komorbiditäten und höhere Krankheitsaktivität, konnte gezeigt werden, dass im zeitlichen Verlauf der Beobachtung systematisch fehlende Daten entstanden sind. Patienten der RTX-Monotherapie brachen häufiger ihre Therapie ab und hatten auch ein höheres Risiko aus der Beobachtung zu fallen. Dieser Verlust von Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Therapie führte dazu, dass vorzugsweise die gut ansprechenden Patienten unter Beobachtung verblieben. In der Folge schien in einem direkten Vergleich mit RTX+MTX und RTX+LEF die Monotherapie effektiver bei der Kontrolle der Krankheitsaktivität (DAS28). Durch die Berücksichtigung von *Dropouts* und Therapieabbrüchen durch multiple Imputationen konnte jedoch gezeigt werden, dass die RTX-Monotherapie nur scheinbar effektiver

war und keine Therapiestrategie überlegen war. Dieser verzerrende Effekt durch *Dropouts* ist nicht nur bei Effektivitätsanalysen zu berücksichtigen. In Strangfeld et al. [8] wurde ein ähnlicher Effekt bei der Analyse des Risikos schwerwiegender SI gefunden und als *survival-of-the-fittest* bezeichnet.

Aus klinischer Perspektive hat die Betrachtung von *Dropouts* und Therapieabbrüchen eine weitere Konsequenz. Die drei Therapievarianten von RTX waren nur bezüglich der Reduzierung der Krankheitsaktivität (DAS28) als ähnlich zu beurteilen. In der Praxis ist jedoch zusätzlich die Kontinuität der Therapien zu berücksichtigen, unter der RTX-Monotherapie war diese aufgrund von unzureichendem Ansprechen bzw. einem sekundären Wirksamkeitsverlust am geringsten. Bei diesen Patienten ist möglicherweise eine Kombinationstherapie mit MTX wie auch mit LEF vorzuziehen. Bei der Kombination RTX+LEF ist dabei zusätzlich zu berücksichtigen, dass eine ähnliche Effektivität zu RTX+MTX mit signifikant geringeren Dosierungen begleitender Glukokortikoide erreicht wurde.

Das unzureichende Ansprechen bzw. ein sekundärer Wirksamkeitsverlust ist neben dem Auftreten unerwünschter Ereignisse einer der wesentlichen Gründe für die Umstellung der Therapie. Mit der Einstellung auf ein zweites oder drittes Biologikum minimieren sich die Erkenntnisse aus RCTs, in denen vorwiegend bDMARD-naive Patienten rekrutiert werden [5,6]. Die zweite Publikation fokussierte den Aspekt des DMARD-Versagens und untersuchte die Lebensqualität von RA-Patienten (a) im Vergleich zur Normalbevölkerung und (b) zwischen Patienten mit unterschiedlicher Anzahl von DMARD-Versagen. Die Ergebnisse dieser Publikation zeigten die hohe Krankheitslast von RA-Patienten, insbesondere wenn sie früh an RA erkrankten und mehrere Therapieversagen hatten. Patienten, die mit dem zweiten oder dritten bDMARD in RABBIT eingeschlossen wurden, waren jünger als Patienten, die mit dem ersten bDMARD behandelt wurden, aber bereits über fünf Jahre länger an RA erkrankt. Bei einem ähnlichen Alter in allen Strata war Multimorbidität (≥ 2 Komorbiditäten) bei Patienten mit bDMARD-Versagen in der Vorgeschichte am häufigsten. Mit jedem weiteren Therapieversagen nahm die Schwere der Erkrankung zu und betraf: den DAS28, körperliche Funktion, Fatigue, Schmerz und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der RA-Patienten gemessen am SF36 (PCS und MCS).

Im Vergleich zur Normalbevölkerung waren RA-Patienten in allen acht Dimensionen des SF36 stark beeinträchtigt. Größte Defizite wurden erwartungsgemäß in Komponenten der physischen Funktionalität gefunden. Diese Unterschiede waren für alle RA-Patienten unabhängig von der Anzahl vorheriger DMARD-Versagen ersichtlich. Die Beeinträchtigung nahm mit dem Vorliegen einer Komorbidität der RA-Patienten weiter zu. Im Vergleich zur Normalbevölkerung hatten RA-

Patienten 2 bis 8-fach häufiger eine Hypertonie, Osteoporose oder Diabetes; mit jeder dieser Komorbiditäten sanken die Werte des PCS-Scores um etwa 5%-Punkte. Beim Vorliegen aller drei Komorbiditäten wurde das mittlere Niveau des PCS-Scores sogar um 14.5 Punkte (95% KI: [8,8; 20,2]) reduziert. Diese Zahlen stärken den SF36 als ein integrales Maß zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den Vergleich von Therapien der RA bedeuten sie, dass das Vorliegen von Komorbiditäten berücksichtigt werden muss, insbesondere bei Vergleichen zur Effektivität.

Der sequenzielle Einsatz von Biologika war trotz der starken Beeinträchtigungen in diesem Patientenkollektiv effektiv: in allen Strata verbesserte sich ein hoher Anteil von Patienten (>30%) innerhalb von 12 Monaten klinisch relevant (\geq MDI). Die Verbesserung hielt im zweiten Jahr der Therapie an. Der Einfluss von *Dropouts* wurde dabei berücksichtigt.

In der dritten Publikation zum Thema Sepsis und Mortalität nach schwerwiegenden Infektionen wurde die seit drei Jahrzehnten diskutierte Rolle von TNFi und anderen bDMARDs im Zusammenhang mit der Eskalation von SI zur Sepsis untersucht. Aufgrund des Einsatzes der Biologika zur Therapie der RA (damit vor Beginn der Sepsis), konnte ein Design untersucht werden, das dem der tierexperimentellen Studien entsprach. In diesen Studien hatten sich TNFi protektiv gegen die Entwicklung einer Sepsis erwiesen. Hingegen hatten RCTs keinen Nutzen von TNFi bei der Behandlung einer bestehenden Sepsis gezeigt. Die Publikation ist die erste Studie, in der simultan das Risiko von Sepsis und Mortalität nach SI untersucht wurde. Als Risikofaktoren für Komplikationen nach SI konnten Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung und Hochdosis-Glukokortikoide identifiziert werden. Die Immunsuppression mit bDMARDs zum Zeitpunkt der SI zeigte sich bezüglich Sepsis und Tod nach SI als signifikant protektiv. Gleichmaßen war die Gesamtmortalität nach SI signifikant reduziert, wenn zum Zeitpunkt der SI eine Exposition gegenüber bDMARDs vorlag. Ein ähnliches Ergebnis zur Gesamtmortalität nach SI wurde auch durch das britische Biologika-Register BSRBR beschrieben: Galloway et al. [9] fanden für TNFi vs. sDMARDs einen adjustierten OR von 0,5 (95% KI [0,3; 0,8]).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der primären Analyse: die Risiken (ORs) für Sepsis und Tod (ohne bekannte Sepsis) nach SI waren für TNFi wie für andere bDMARDs konsistent kleiner eins.

Die Studie hat trotz der konsistenten Ergebnisse Limitationen. Wir fanden für bDMARDs und sDMARDs ein gleiches Spektrum von SI, Unterschiede in den Subtypen der SI sind dennoch möglich. Zur Minimierung dieses Einflusses erfolgte in einer Subanalyse eine Restriktion auf Patienten mit Pneumonien, die gleiche Ergebnisse zeigte. Aufgrund der teils fehlenden Pathogen-

Klassifikation konnte aber keine Unterscheidung viraler und bakterieller Infektionen erfolgen. Eine weitere Limitation ist die Gruppierung in Biologikaklassen. Allein unter den TNFi bestehen Unterschiede in Wirkmechanismen und Halbwertzeiten, so dass eine unterschiedliche Wirkung hinsichtlich der Sepsis möglich ist. Unter anderen Biologika wurden Abatacept, Rituximab und Tocilizumab zusammengefasst, obwohl nur für die Rolle von IL-6 eine Hypothese bestand. Die geringen Fallzahlen ließen jedoch keine substanzspezifische Untersuchung zu. In unadjustierten, univariaten und unveröffentlichten Analysen fanden wir für keine Substanz ein zum Gesamtergebnis konträres Ergebnis.

Die Ergebnisse dieser Publikation legen einen protektiven Effekt von bDMARDs bezüglich der Risiken von Sepsis und Tod nach SI nahe. Erfolgreiche Immunsuppression mit bDMARDs kann das Risiko einer unregulierten Antwort des Wirtes auf SI verhindern.

Publikation eins und zwei veranschaulichten, dass longitudinale Beobachtungsstudien einer komplexeren Methodik bedürfen, um Selektionsmechanismen und selektive *Dropout*-Prozesse adäquat zu berücksichtigen. Valide Therapievergleiche zur Effektivität sind daher schwieriger als bei RCTs. Bei der Analyse von Risiken der Medikamente sind diese Prozesse ebenfalls zu berücksichtigen. Beobachtungsstudien sind für Untersuchungen der Sicherheit unverzichtbar, da, ungleich zu RCTs, Erkenntnisse für den Patienten der täglichen klinischen Praxis gewonnen werden können. Insbesondere für Risikopatienten, ältere Patienten mit Komorbiditäten oder schwangere Frauen liegen aus RCTs keine Daten vor.

Die Fokussierung fehlender Daten, wie sie in dieser Arbeit erfolgt ist, ist zumeist nicht nötig, die Auseinandersetzung mit diesem Thema sollte jedoch in jeder Betrachtung longitudinaler Daten erfolgen. Einfachste *pre-post-treatment*-Vergleiche, wie auch bei komplexere Modellierungen in *Cox proportional-hazard* Modellen, können bei einem systematischen Verlust von Patienten verzerrt sein. Die konkrete Ausweisung des Umgangs mit fehlenden Daten ist daher auch Bestandteil der STROBE-Kriterien [31] zur Steigerung der Qualität epidemiologischer Studien.

Literaturverzeichnis

1. Molenberghs G, Kenward MG. Missing data in clinical studies. Chichester: John Wiley & Sons, 2007.
2. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
3. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71:374-377.
4. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2001;358:903-911.
5. Torrance GW, Tugwell P, Amorosi S et al. Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate. *Rheumatology* 2004;43:712-718.
6. Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naive patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:583-591.
7. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-2904.
8. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-1920.
9. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2010;50:124-131.
10. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985;229:869-871.
11. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-664.
12. Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? *Current pharmaceutical design* 2003;9:75-82.
13. Waage A. Tumour necrosis factor and septic shock. *The Lancet* 1998;351:603-
14. Rubin D B. Inference and missing data. *Biometrika* 1976;63:581-592.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
16. Wei LJ. The accelerated failure time model: A useful alternative to the cox regression model in survival analysis. *Statist Med* 1992;11:1871-1879.

17. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. Hoboken (NJ): Wiley-Interscience; 2004.
18. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
19. Raghunathan T, Lepkowski JM, Van Hoewyk J et al. A Multivariate Technique for Multiply Imputing Missing Values. Using a Sequence of Regression Models. *Survey Methodol* 2001;27:85–95.
20. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 health survey (standard & acute forms). Lincoln: QualityMetric Incorporated, 2000.
21. Ellert U, Kurth BM. [Health related quality of life in adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:643-649.
22. Steffen T, Seney M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. *Phys Ther* 2008;88:733-746.
23. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999;52:861-873.
24. Harvill LM. Standard Error of Measurement. *Educational Measurement: Issues and Practice* 1991;10:33-41.
25. Robinson GK. That BLUP is a good thing: the estimation of random effects. *Statistical Science* 1991;15-32.
26. Brown E. Using MedDRA. *Drug-Safety* 2004;27:591-602.
27. Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multi-state model. *Stat Methods Med Res* 2002;11:203-215.
28. Touloumis A, Agresti A, Kateri M. GEE for Multinomial Responses Using a Local Odds Ratios Parameterization. *Biom* 2013;69:633-640.
29. Touloumis A. R Package multgee: A Generalized Estimating Equations Solver for Multinomial Responses. arXiv preprint arXiv:1410.5232 2014;
30. Barnett AG, Batra R, Graves N et al. Using a Longitudinal Model to Estimate the Effect of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infection on Length of Stay in an Intensive Care Unit. *American journal of epidemiology* 2009;
31. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Preventive Medicine* 2007;45:247-251.

Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Adrian Richter hatte beim Erstellen der Publikationen folgende Anteile erbracht:

Publikation 1: Richter, A., Strangfeld, A., Herzer, P., Wilden, E., Bussmann, A., Listing, J., & Zink, A. (2014). *Sustainability of Rituximab Therapy in Different Treatment Strategies: Results of a 3-Year Followup of a German Biologics Register*. *Arthritis Care & Research*, 66(11), 1627-1633.

Beitrag im Einzelnen:

Datenmanagement; Festlegung des Analyseplans; Wahl und Anwendung der statistischen Methoden; Durchführung der Datenanalyse; Interpretation der Ergebnisse; Erstellung des Manuskripts inklusive sämtlicher Abbildungen und Tabellen; Einreichung des Manuskripts, dessen Revisionen und Beantwortung der Reviewer-Fragen.

Publikation 2: Gerhold, K., Richter, A., Schneider, M., Bergerhausen, H. J., Demary, W., Liebhaber, A., Listing, J., Zink, A. & Strangfeld, A. (2015). *Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT*. *Rheumatology*, 54(10): 1858-1866.

Beitrag im Einzelnen:

Datenmanagement; Festlegung des Analyseplans*; Wahl und Anwendung der statistischen Methoden; Durchführung der Datenanalyse; Interpretation der Ergebnisse*; Erstellung des Manuskripts*, Erstellung von Abbildungen und Tabellen*; Beantwortung der Reviewer-Fragen; Erstellung und Einreichung der Revision.

*Diese Beiträge erfolgten in gleichen Anteilen mit Kerstin Gerhold

Publikation 3: Richter, A., Listing, J., Schneider, M., Klopsch, T., Kapelle, A., Kaufmann, J., Zink, A. & Strangfeld, A. *The impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis.* AnnRheumDis (Accepted Oct 2015)

Beitrag im Einzelnen:

Datenmanagement; Diagnosevalidierung in Zusammenarbeit mit der Studienärztin Dr. Anja Strangfeld; Festlegung des Analyseplans mit Primär-, Sekundär- und Sensitivitätsanalysen; Wahl und Anwendung der statistischen Methoden; Durchführung der Datenanalyse; Interpretation der Ergebnisse; Erstellung des Manuskripts inklusive sämtlicher Abbildungen und Tabellen; Einreichung des Manuskripts, dessen Revisionen und Beantwortung der Reviewer-Fragen.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Adrian Richter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich von Therapien der rheumatoiden Arthritis in Langzeitbeobachtungsstudien unter besonderer Berücksichtigung fehlender Daten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**Publikation 1: Sustainability of Rituximab Therapy in Different Treatment Strategies:
Results of a 3-Year Followup of a German Biologics Register**

Richter, A., Strangfeld, A., Herzer, P., Wilden, E., Bussmann, A., Listing, J., & Zink, A. (2014). Sustainability of Rituximab Therapy in Different Treatment Strategies: Results of a 3-Year Followup of a German Biologics Register. *Arthritis care & research*, 66(11), 1627-1633.

<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22327>

Publikation 2: Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT.

Gerhold, K., Richter, A., Schneider, M., Bergerhausen, H. J., Demary, W., Liebhaber, A., Listing, J., Zink, A., & Strangfeld, A. (2015). Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology*, 54(10), 1858-1866.

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev194>

Publikation 3: The impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis.

Richter, A., Listing, J., Schneider, M., Klopsch, T., Kapelle, A., Kaufmann, J., Zink, A., & Strangfeld, A. (2015). Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2015.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207838>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Richter, A., Listing, J., Schneider, M., Klopsch, T., Kapelle, A., Kaufmann, J., Zink, A. & Strangfeld, A. *The impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis* (Accepted Oct 2015)

Strangfeld, A. & **Richter, A.** (2015). *Wie unterstützen Registerdaten die klinische Entscheidungsfindung?* *Zeitschrift für Rheumatologie*, 74(2), 119-124.

Gerhold, K., **Richter, A.**, Schneider, M., Bergerhausen, H. J., Demary, W., Liebhaber, A., Listing, J., Zink, A. & Strangfeld, A. (2015). *Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT*. *Rheumatology*, 54(10): 1858-1866.

Richter, A., Strangfeld, A., Herzer, P., Wilden, E., Bussmann, A., Listing, J., & Zink, A. (2014). *Sustainability of Rituximab Therapy in Different Treatment Strategies: Results of a 3-Year Followup of a German Biologics Register*. *Arthritis Care & Research*, 66(11), 1627-1633.

Danksagung

Mein besonderer Dank für die Begleitung dieses Promotionsvorhabens gilt: Dr. Joachim Listing für die Diskussion der Methoden und die Unterstützung bei der Wahl einer adäquaten Komplexität, Dr. Anja Strangfeld für die Präzisierung und Definition der klinischen Relevanz der Artikel und Prof. Dr. Angela Zink für die umfangreiche Unterstützung bei der Harmonisierung von klinischen und methodischen Aspekten zur Erstellung aller Publikationen.

Frau PD Dr. Kerstin Gerhold danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit in der Erstellung der Publikation zur Lebensqualität von RA-Patienten und die wertvollen Einblicke in die Klinik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

Ebenfalls besonderer Dank gilt den vielen Kolleginnen und Kollegen des RABBIT Registers für die gute Zusammenarbeit, insbesondere Dörthe Kühl-Habich für die vielen nicht-routinemäßigen Updates der Daten.