

Chronische Erschöpfung Fatigue mit Biologika am Schopf packen

Autor: Dr. Sonja Kempinski

Fatigue sollte als Outcome-Parameter in Zukunft mitgedacht werden.

Die Fatigue gehört zu den schwerwiegendsten Symptomen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Antiinflammatorische Wirkstoffe können die chronische Erschöpfung lindern. Wie stark, sollte eine Metaanalyse zeigen.

Entzündlich-rheumatische und muskuloskelettale Erkrankungen beeinträchtigen die Patienten nicht nur durch Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Eines der häufigsten zusätzlichen Symptome ist Fatigue. Ihre Bedeutung ist so groß, dass Autoren eines internationalen Konsensuspapiers vorschlugen, sie in allen zukünftigen Studien zur rheumatoiden Arthritis (RA) als zentralen Outcome-Parameter zu berücksichtigen.

Fatigue variiert inter- und intraindividuell beträchtlich

Trotz ihres Stellenwertes ist das Management der Fatigue wenig zufriedenstellend. Das liegt zum einen an der Komplexität des Symptoms – die Fatigue variiert nicht nur von Patient zu Patient, auch der Verlauf unterscheidet sich intraindividuell. Zum anderen fehlen Belege für die Kosteneffektivität der verschiedenen Behandlungsoptionen.

Inzwischen mehren sich die Hinweise, dass die pharmakologische antiinflammatorische Therapie die chronische Erschöpfung der Patienten lindern kann. Bisher war die Datenlage dazu unklar. Um herauszufinden, welche pharmakologischen Interventionen die Fatigue reduzieren und ob diese sicher sind, hat ein multinationales Expertenteam im Auftrag der EULAR systematisch die Literatur durchforstet und die vorhandenen Daten analysiert.

Fast 4.000 Studien wurden gescreent und 99 Studien im Review der Experten berücksichtigt. Voraussetzung für die Publikationen war, dass die Fatigue zu den Outcome-Parametern gehörte und über einen standardisierten Score erfasst worden war – am häufigsten kam dafür der FACIT-F zum Einsatz. Außerdem mussten die Patienten erwachsen sein, eine gesicherte Rheumadiagnose aufweisen und eine medikamentöse antirheumatische Therapie erhalten. Bei den untersuchten Wirkstoffen handelte es sich in den meisten Fällen um Biologika. In fast allen Studien (95 %) war der Komparator Placebo, nur in fünf war gegen die Standardtherapie getestet worden, schreibt das Autorenteam um Dr. Bayram Farisogullari von der Hacettepe University in Ankara.

In die Metaanalyse gingen schlussendlich 19 randomisierte und kontrollierte Studien ein. Dazu gehörten 13 Studien zur rheumatoiden Arthritis, eine PsA- und drei SpA-Studien. Die Effektgrößen berechneten die Wissenschaftler als mittlere Differenz der Fatigue-Level im Vergleich zu Placebo.

Bei RA-Patienten verringerten alle untersuchten Wirkstoffe die Fatigue und waren Placebo signifikant überlegen.

Im Einzelnen lauteten die Ergebnisse:

- Adalimumab reduzierte die Fatigue nach 52 und 12 Wochen um 2,25 bzw. 3,0,
- Golimumab verringerte sie nach 24 Wochen um 5,27,
- bei Baricitinib betrug der Effekt nach 24 Wochen -4,06,
- die IL-6-Hemmer Sarilumab und Tocilizumab hatten nach jeweils 24 Wochen einen Effekt von -3,15 bzw. -3,69 und
- Tofacitinib verbesserte die Fatigue nach 12 Wochen Therapie um -5,22.

Eine Subgruppenanalyse der RA-Studien erbrachte für Sarilumab, Tocilizumab und Tofacitinib einen Dosis-Wirkungs-Effekt. Das heißt, je höher die Dosis, desto stärker war der positive Effekt auf die chronische Erschöpfung.

Bei der SpA erwies sich Secukinumab dem Placebo als überlegen, es reduzierte nach 16 Wochen die Fatigue der Patienten um 4,15, ebenfalls mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Etanercept war in puncto Fatigue bei SpA-Patienten nach zwölf Wochen Behandlung nicht effektiver als Placebo. Das galt auch für Adalimumab in der einzigen PsA-Studie, die in die Metaanalyse einging.

Die Forscher werteten auch diejenigen Studien aus, die bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt werden konnten. Viele der darin eingesetzten Wirkstoffe waren offenbar ebenfalls in der Lage, Fatigue zu lindern. Dazu gehörten u.a. Rituximab und Filgotinib bei der RA, Abatacept, Belimumab u.a. beim SLE sowie Infliximab, Upadacitinib u.a. bei der PsA. Beim Sjögren-Syndrom zeigten dagegen etliche

Substanzen hinsichtlich der Fatigue keinen Unterschied gegenüber Placebo. Studien gab es z.B. zu Infliximab, Gammalinolensäure, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten und Hydroxychloroquin (das auch beim SLE keine Wirkung auf die Fatigue hatte).

Anzahl der in das Review eingeflossenen Studien (ohne Metaanalyse)

Rheumatoide Arthritis: 50

Spondyloarthritis: 13

Sjögren-Syndrom: 15

Psoriasisarthritis: 10

systemische Sklerose: 1

systemischer Lupus erythematoses: 8

idiopathische inflammatorische Myopathien: 1

Riesenzellarteriitis: 1

Neue Sicherheitssignale traten nicht auf

In den allermeisten untersuchten Studien wurden die Medikamente gut vertragen und führten nicht häufiger zu unerwünschten Wirkungen als Placebo. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf. Offenbar trägt die Inflammation erheblich zur Fatigue bei. Ihre Behandlung kann die Beschwerden bei einigen rheumatischen Erkrankungen verbessern, resümieren die Autoren.

Sie raten dazu, diese evidenzbasierte Information an die Patienten weiterzugeben. Dies könne dazu beitragen, die Adhärenz zu festigen.

Zu wenig weiß man noch über die Auswirkungen von Antirheumatika auf die Fatigue bei Riesenzellarteriitis, systemischer Sklerose und idiopathischen inflammatorischen Myopathien. Die Autoren schlagen deshalb vor, in zukünftigen Studien zu diesen Erkrankungen auch die Wirkung der Therapeutika auf die Fatigue als Outcome-Parameter zu prüfen.

Quelle: Farisogullari B et al. RMD Open 2023; 9: e003349. DOI:[10.1136/rmdopen-2023-003349](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003349). 02.04.2024

Hier die oben genannte Quelle:

BMJ Journals

RMD Open

Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

<https://rmdopen.bmj.com/content/9/4/e003349>; 12.04.2024, 13:40

Entzündungsarthrose

Originalforschung

Wirksamkeit pharmakologischer Eingriffe: eine systematische Überprüfung der EULAR-Empfehlungen für das Management von Müdigkeit bei Menschen mit entzündlichen rheumatischen und muskuloskelettarischen Erkrankungen

1. Bayram Farisogullari 1
2. <http://orcid.org/0000-0003-0557-2377> Eduardo José Ferreira Santos 2,2,3,
3. <http://orcid.org/0000-0002-6674-8607> Emma Dures 4,4,5,
4. Rinie Geenen 6
5. <http://orcid.org/0000-0002-8411-7972> Pedro M Machado 7,7,8,8,9
6. Die EULAR-Taskforce zu Empfehlungen zur Bewältigung der Ermüdung bei Menschen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

1. Korrespondenz zu Dr. Pedro M Machado; p.machado-ucl.ac.uk

Abstract

Ziel Die besten Erkenntnisse über die Wirksamkeit pharmakologischer Eingriffe bei der Verringerung der Ermüdung bei Menschen mit entzündlichen rheumatischen und muskuloskelettarischen Erkrankungen (I-RMD) und zur Zusammenfassung ihrer Sicherheit in den identifizierten Studien, um die Empfehlungen der Europäischen Allianz der Assoziationen für die Rheumatologie zur Behandlung von Müdigkeit bei Menschen mit IRMDs zu informieren.

Diskussion

Diese SR zeigt starke Hinweise darauf, dass pharmakologische Eingriffe, insbesondere Biologika, wirksam bei der Verringerung der Müdigkeit bei Menschen mit I-RMD sind, was darauf hindeutet, dass die Kontrolle der entzündlichen Krankheitsaktivität die Verringerung der Ermüdungswerte koxuziert. Dieser Trend wurde beobachtet, nachdem mehrere spezifische I-RMDs bewertet wurden, nämlich RA (n=49), 42–91 SpA (ohne PsA) (n=13), 92–104 SjS (n=15), 105–119 PsA (n=10), 120–129 SLE (n=8), 130–137 SSc (n=138139140).

Die Sicherheitsergebnisse waren beruhigend und entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen und Zusammenfassungen der Produktmerkmale des jeweiligen pharmakologischen Eingriffs. Allerdings fehlten die Sicherheitsinformationen oft in den abgerufenen Studien und die Erwähnung der Sicherheit in zukünftigen Ermüdungs-Interventionsstudien ist ratsam.

In Bezug auf die Qualität der enthaltenen Studien waren die meisten von hoher Qualität, wie bereits erwähnt, entsprechend der Stufe 1 der Evidenz von 2011 gemäß dem Oxford Centre for Evidencebased Medicine Levels of Evidence.³⁷ Unter Voreingenommenen Gegenständen war ein hohes Risiko häufiger in den "blinden" Gegenständen (Teilnehmer, Personal und Ergebnisse) präsent.

Unter den 99 Studien, die die Aufnahmekriterien erfüllten, wurde Müdigkeit mit einer Skala in 92 Studien und zwei Skalen in 7 bewertet. Die Bewertungsskala der Ermüdung war die FACIT-F in mehr als der Hälfte der Studien (57 Studien), gefolgt von Fatigue-VAS (24 Studien), MFI (7 Studien), Ermüdungsskala (FAS; 5 Studien), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Aktivität Index-Meduzenz-Punkt (5 Studien), FSS (1 Studie), SF-36 Ermüdungs-Ermüdungs-Studie (1-Studie), SF-36-Ermüdungs-Studien (Studieny), die Ermüdung nach Anwesenheit und Schwere im Vergleich zu früheren Besuch (1 Studie), Health Assessment Questionnaire-Müdigkeits-Hit (1 Studie) und Profil der Müdigkeit (1 Studie) fragt. Obwohl das Fehlen einer Goldstandard-Messung für Müdigkeit und die Bewertung von Ermüdung mit 13 verschiedenen Messungen Studienbeschränkungen darstellen, was zu Schwierigkeiten bei der Meta-Analyse-Integration führt, ist der Einsatz der FACIT-F in den meisten Studien in Bezug auf die Gesamtdatenbewertung beruhigend. In Zukunft wird eine Einigung über eine standardisierte Skala zur Beurteilung der Ermüdung eine einfachere Datenpoolung und eine bessere Verallgemeinerung der Ergebnisse ermöglichen.

In Bezug auf die Einschränkungen dieses SR sollte darauf hingewiesen werden, dass die Sicherheitsanalyse pharmakologischer Eingriffe auf RCTs beschränkt war und keine Beobachtungsstudien umfasste, die die Qualität der Sicherheitskomponente des SR beeinträchtigen. Die Task Force hat diese Entscheidung getroffen, weil das Sicherheitsprofil der untersuchten Medikamente bereits in anderen krankheitsspezifischen Sicherheits-SRs gut dokumentiert ist.^{141 142} Einschließlich Beobachtungsstudien im Rahmen der aktuellen Task Force hätten die Aufnahme einer wesentlich größeren Anzahl von Artikeln erforderlich gemacht, was zu doppelten Daten ohne zusätzlichen Mehrwert geführt hätte. Eine weitere Einschränkung ist, dass wir nur eine Meta-Analyse auf 19 der 99 enthaltenen RCTs durchführen konnten, vor allem aufgrund der unzureichenden Anzahl von Studien, die für bestimmte Vergleiche in der Meta-Analyse zur Verfügung stehen; in einigen verbleibenden Fällen waren die notwendigen Daten zur Bündelung nicht verfügbar. Schließlich könnte die geringe Anzahl von Studien und die geringe Anzahl von Teilnehmern in einigen Studien zu einem Mangel an statistischer Leistung und nicht signifikanten / breiteren CIs trotz potenziell klinisch relevanter Wirkungsgrößen geführt haben.

Abschließend möchte ich sagen, dass wir in dieser Überprüfung die vorhandenen Beweise für die Wirksamkeit pharmakologischer Eingriffe zur Verringerung der Ermüdung bei den Menschen I-RMD gesammelt haben, wobei Müdigkeit entweder als primäre oder sekundäre Ergebnismaßnahme bewertet wurde. Dies hat wichtige klinische Auswirkungen, da es sich um evidenzbasierte Informationen handelt, die Patienten mitgeteilt und zur Information des Patientenmanagements verwendet werden können. Um die klinische Heterogenität zu reduzieren, wurde jedes I-RMD separat bewertet und nach pharmakologischen Eingriffen gruppiert. Diese SR liefert robuste Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer pharmakologischer Eingriffe in der Mehrheit der I-RMDs. In einigen spezifischen I-RMDs (z. B. SSc, IIM und GCA) sind die Beweise jedoch immer noch begrenzt, und zukünftige gut konzipierte pharmakologische Interventionsstudien sollten ihre Rolle bei der Bewältigung von Müdigkeit unter diesen Bedingungen untersuchen.

Anerkennung

Diese Studie wurde zuvor auf der EULAR 2023 - dem jährlichen Europäischen Kongress der Rheumatologie und deren Zusammenfassung in: BF, ES, ED, vorgestellt. POS1087 Wirksamkeit pharmakologischer Eingriffe: eine systematische Überprüfung, die die 2023 EULAR-Empfehlungen zur Behandlung von Ermüdungsermüdung bei Menschen mit entzündlichen rheumatischen und muskuloskelettischen Erkrankungen informiert.

Annals der rheumatischen Erkrankungen. 2023;82:867-867.