

## STELLUNGNAHME



zu „Journal of the American Medical Association“ vom 17.05.2006:

### Nebenwirkungen von anti-TNF-Therapie

In der Ausgabe vom 17. Mai des Journals der American Medical Association (JAMA) berichten Bongartz und Kollegen unter dem Titel 'Anti-TNF-Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies' (JAMA 2006, 295, 2275-85). In einer Meta-Analyse von neun publizierten Studien unter Verwendung der anti-TNF Antikörper Infliximab („Remicade“) and Adalimumab („Humira“) berichten die Autoren, dass bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter TNF-Alpha-Antikörper Therapie das Risiko schwerwiegender Infektionen auf das 2,2-fache und das Risiko maligner Erkrankungen auf das 3,3-fache erhöht sei.

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für auch schwerste Infektionen ist für diese Substanzklasse gut bekannt und dokumentiert. Dieses schließt die Reaktivierung einer Tuberkulose mit ein und scheint mit dem Wirkungsprinzip unmittelbar verbunden.

Eine Assoziation mit Tumoren wurde für Immunsuppressiva immer wieder beschrieben, ist jedoch angesichts der geringen Gesamtinzidenzen dieser Tumoren schwer nachweisbar. So wird für die anti-TNF-Therapie derzeit mit den Zulassungsbehörden ein Zusammenhang mit dem sehr seltenen hepato-splenischen T-Zell-Lymphom diskutiert. Hier sind von weltweit 150 Fällen sechs unter anti-TNF Therapie aufgetreten. In einer vor kurzem durchgeführten Studie mit Infliximab bei Patienten mit ausbehandelter Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) kam es zu einem erhöhten Auftreten maligner Tumoren in der aktiv behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe. Es handelte sich hier um Neoplasien im HNO-Trakt (z.B. Mundbodenkarzinom) und des Ösophagus, die in dieser Patientengruppe spontan mit hoher Inzidenz auftreten.

In der vorgelegten Meta-Analyse werden nun neun randomisierte, kontrollierte Studien zusammengelegt. Die ermittelte odds-ratio von 3.3 stützt sich allerdings auf eine Reihe von Studien mit extrem hohen Dosierungen und auch eine Bildung von Untergruppen (z.B. Adalimumab 20 mg wöchentlich wird anders gruppiert als Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen), die dann die statistische Signifikanz treiben. Außerdem wurde der Marktführer Etanercept

aus einem nicht nachvollziehbaren Grund nicht mitanalysiert. Die Inzidenzdaten von Registern wie z.B. dem des Deutschen Rheumaforschungsinstituts wurden überhöht in die Arbeit eingebracht. Im Nachgang scheinen auch nicht offen gelegte Industriekontakte zu einer Diskussion innerhalb der Zeitschrift zu führen.

Über die methodische Kritik hinaus ist auf eine wichtige Problematik hinzuweisen: Immunsuppression durch Blockade von TNF ist mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert. In Hochrisikopopulationen (wie z.B. terminaler COPD) wird zumindest die Diagnose von Tumoren durch die Immunsuppression (z.B durch beschleunigtes Wachstum) erhöht. Es ist daher wahrscheinlich, dass der in der Meta-Analyse beobachtete Zusammenhang in der Tat biologisch relevant ist.

Demgegenüber steht die therapeutische Einzigartigkeit der anti-TNF-Therapie, die bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen den destruktiven Krankheitsprozess stoppen kann und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eine bislang einzigartige Wirkung entfaltet. In diesen Patientenpopulationen hätte eine Nicht-Behandlung der Grunderkrankung erhebliche negative Folgen, die bei CED den Tod durch Exazerbation und Komplikationen der Erkrankung selbst einschließt. Überdies überwiegt derzeit der Therapieerfolg das Nebenwirkungsrisiko der anti-TNF-Behandlung auch unter Berücksichtigung der vorgelegten Meta-Analyse. Eine korrekte Indikationsstellung für den Einsatz einer anti-TNF Therapie und die Überwachung der Patienten in spezialisierten Zentren ist daher von großer Wichtigkeit. Eine wesentliche Frage für die Zukunft dieser Therapieform ist es, ob eine Subdifferenzierung von anti-TNF Substanzen innerhalb der Klasse anhand des Nebenwirkungsspektrums möglich ist. Dazu ist ein gemeinsames Register für die verschiedenen anti-TNF Therapien auf europäischer Basis wünschenswert.

18.05.2006, Prof. Dr. Ulrich R. Fölsch / Prof. Dr. Stefan Schreiber  
(0049-431 /597 – 1271)