

Rheumatoide Arthritis – Sicherheit synthetischer und biologischer Medikamente

In einem aktualisierten Literaturreview ergaben sich im Hinblick auf die Sicherheit krankheitsmodifizierender Medikamente (DMARD) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis keine neuen Aspekte. Biologische DMARD sind mit einem höheren Risiko für schwere Infektionen verbunden als konventionelle synthetische DMARD. Alle biologischen DMARD weisen eine vergleichbare Sicherheit auf.

Annals of the Rheumatic Diseases

Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) stehen zahlreiche krankheitsmodifizierende Medikamente (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) zur Verfügung. Man unterscheidet konventionelle synthetische (csDMARD), biologische (bDMARD) und gezielte synthetische DMARD (tsDMARD), die in unterschiedlicher Kombination und Reihenfolge angewendet werden können.

Die Entscheidung für ein individuell am besten geeignetes Medikament basiert meist auf der Wirksamkeit potenziell geeigneter Substanzen. Da zwischen bDMARD und tsDMARD bis anhin jedoch keine bedeutenden Wirksamkeitsunterschiede beobachtet wurden, spielen andere Gesichtspunkte, wie die Sicherheit, eine bedeutendere Rolle.

In klinischen Studien wird meist nur die kurzfristige Medikamentenverträglichkeit untersucht. Zur Evaluierung der Langzeit-

sicherheit sind Beobachtungsstudien wie Kohorten- oder Registerstudien besser geeignet. Zudem zeigen sich hier die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten bei nicht selektierten Patienten aus dem klinischen Alltag.

Sofia Ramiro vom medizinischen Universitätszentrum Leiden (Niederlande) und ihre Arbeitsgruppe untersuchten in einem systematischen Literaturreview anhand von Beobachtungsstudien die Sicherheit synthetischer und biologischer DMARD bei Patienten mit RA. Die Datenauswertung erfolgte im Rahmen einer Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen für das Management der RA.

Höheres Infektionsrisiko unter bDMARD

Die Forscher schlossen insgesamt 26 Beobachtungsstudien in ihren Review ein. In allen Studien hatten die Teilnehmer bDMARD erhalten. Nur in einer Studie wurde auch ein Vergleich zwischen verschiedenen csDMARD vorgenommen. Von den 26 Beobachtungsstudien fokussierten sich 15 auf Infektionen, 4 auf Malignitäten, 1 auf die Mortalität, 4 auf kardiovaskuläre Ereignisse und 2 auf interstitielle Lungenerkrankungen.

In 15 Studien wurde unter bDMARD ein signifikant höheres Infektionsrisiko im Vergleich zu csDMARD beobachtet (adjustierte Hazard Ratios [aHR]: 1,1–1,8). Bei den untersuchten bDMARD handelte es sich um Abatacept (Orencia®), Adalimumab (Humira®), Certolizumab Pegol (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Golimumab (Simponi®), Infliximab (Remicade®), Rituximab (Mabthera®) und Tocilizumab (Actemra®) sowie um Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFi).

Unter TNFi war in 6 Studien kein höheres Risiko für Herpes Zoster als unter csDMARD erkennbar. Zum Herpes-Zoster-

Risiko von bDMARD anderer Klassen lagen keine geeigneten Studien vor.

In 7 Studien zeigte sich unter TNFi ein erhöhtes Tuberkuloserisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und im Vergleich zum Tuberkuloserisiko von Patienten, die csDMARD erhalten hatten (aHR: 2,7–12,5).

Sicherheit von bDMARD vergleichbar

Zwischen verschiedenen bDMARD zeigte sich in 8 Studien kein Unterschied im Hinblick auf das Risiko für schwere Infektionen. In diesen Studien wurden TNFi und Nicht-TNFi als Medikamentenklassen und als Einzelsubstanzen verglichen. Das Herpes-Zoster-Risiko war unter TNFi und bDMARD mit dem anderer Klassen vergleichbar.

Kein erhöhtes Malignitätsrisiko

In insgesamt 9 Studien wurde unter bDMARD kein höheres Risiko für Malignitäten beobachtet als in der Allgemeinbevölkerung und als bei Patienten, die csDMARD erhalten hatten. So zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für solide Tumoren oder für einzelne solide Krebsarten wie Brustkrebs, Lungenkrebs oder ein Kolorektalkarzinom.

Unter bDMARD wurde zwar ein höheres Risiko für Lymphome beobachtet als in der Allgemeinbevölkerung (aHR: 2,3–5,9), jedoch nicht im Vergleich zu Patienten, die csDMARD erhielten. Nur in einer Studie zeigte sich unter bDMARD ein höheres Risiko für Melanome als unter csDMARD (aHR: 1,5).

Diskussion

Die Ergebnisse des aktualisierten Literaturreviews bestätigen die Ergebnisse älterer Sicherheitsuntersuchungen. Ergänzend weisen die Autoren darauf hin, dass zu neueren tsDMARD (Januskinase-[JAK-]Inhibitoren) noch keine Beobachtungsstudie vorlag. In randomisierten, kontrollierten Studien wurde im Zusammenhang mit diesen Substanzen jedoch ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, Herpes Zoster und Tuberkulose beobachtet, das nach Ansicht der Wissenschaftler nicht ignoriert werden sollte. ❖

Petra Stölting

Quelle: Ramiro S et al.: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017, Mar 15, pii: annrheumdis-2016-210708, DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.

Interessenlage: 7 der 13 Autoren der referierten Studie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.

MERKSÄTZE

- ❖ bDMARD sind mit einem signifikant höheren Risiko für schwere Infektionen verbunden als csDMARD.
- ❖ Alle bDMARD weisen eine vergleichbare Sicherheit auf.
- ❖ Unter bDMARD besteht im Vergleich zu csDMARD ein höheres Tuberkuloserisiko.
- ❖ Das Risiko für Herpes Zoster ist unter csDMARD und allen bDMARD vergleichbar.
- ❖ bDMARD sind nicht mit einem höheren Risiko für Lymphome und andere Malignitäten verbunden als csDMARD.