



**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zum Artikel Bongartz et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA May 17, 2006, Vol. 295, No. 19, 2275-85**

Am 17.5.2006 wurde in JAMA eine Übersichtsarbeit von Bongartz et al. zur anti-TNF-Therapie und dem Risiko schwerwiegender Infektionen und Krebserkrankungen publiziert. Es handelt sich um eine Metaanalyse publizierter klinischer Studien zu den beiden TNF-alpha-Hemmern Infliximab und Adalimumab. Die Autoren kommen aufgrund einer Analyse von neun kontrollierten klinischen Studien, die zwischen 1998 und 2004 publiziert wurden, zu dem Schluss, dass das Risiko schwerwiegender Infektionen verdoppelt und das Risiko des Auftretens von bösartigen Neubildungen verdreifacht war.

Hierzu nimmt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wie folgt Stellung:

1. Es handelt sich um keine neuen Daten, sondern eine Zusammenstellung vorhandener Ergebnisse aus den kontrollierten klinischen Prüfungen, die zur Zulassung dieser Medikamente geführt haben. Sämtliche Daten waren den Zulassungsbehörden bekannt, sie haben zu Warnhinweisen in der Arzneimittelinformation geführt. Diese Hinweise haben auch dazu geführt, dass die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie im Jahr 2001 gemeinsam mit dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum ein Langzeitregister der mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten eingerichtet hat.
2. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse wurden bereits im November 2005 auf dem amerikanischen Rheumatologenkongress vorgetragen und diskutiert. Allen Fachleuten war bewusst, dass diese Ergebnisse nicht 1:1 auf die Patienten übertragen werden können, die heute in der täglichen Praxis mit diesen Medikamenten behandelt werden. So wurden die Patienten in den Studien zu Infliximab mit Dosierungen behandelt, die bis zu 6,5fach höher waren als die heute in Deutschland zugelassene. Die erhöhten Raten von Krebserkrankungen sind vor allem in den Hochdosis-Gruppen beobachtet worden: Es gab in der Gruppe der Patienten, die entweder 6 mg oder 10 mg Infliximab pro kg Körpergewicht alle vier Wochen erhalten hatten, insgesamt 9 bösartige Neubildungen, in der Gruppe, die mit der in Deutschland zugelassenen Dosis behandelt wurde (3 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen) nur einen einzigen Fall.
3. Für ihre gepoolten Analysen bilden Bongartz et al. eine nicht nachvollziehbare Zusammenfassung von Gruppen. Für Infliximab wird unterschieden zwischen "bis 3 mg alle 4 Wochen" als "Niedrigdosis" und "6 und mehr mg alle 8 Wochen" als "Hochdosis". Sinnvoll wäre eine Unterscheidung in "bis 3 mg alle 8 Wochen" und "6 und mehr mg alle 4 Wochen" gewesen. Bei Adalimumab wird unterschieden zwischen "20 mg wöchentlich" und "40 mg alle zwei Wochen". Es handelt sich um die identische Gesamtmenge. Sinnvoll wäre eine Zusammenfassung der Gruppen "20 oder 40 mg alle 2 Wochen" und "40 mg wöchentlich bzw. 80 mg alle zwei Wochen". Es ist erstaunlich, dass dies im Review-Prozess nicht aufgefallen ist.
4. Das deutsche Register wird in dem Artikel falsch zitiert. Es wird ein adjustiertes relatives Risiko für schwerwiegende Infektionen unter Infliximab von 3,0 angegeben, in der Publikation sind es tatsächlich 2,1 (1).



5. Die Frage, ob es unter anti-TNF-Therapie ein erhöhtes Risiko von Lymphomen oder anderen bösartigen Neubildungen gibt, beschäftigt die Fachöffentlichkeit ebenso wie die EMEA (europäische Arzneimittelbehörde) seit längerem. Aufgrund einer ersten Auswertung des südschwedischen Biologika-Registers (2) fand im Juni 2005 eine Anhörung bei der EMEA statt. Hier wurden von den Herstellern und den Registern (britisches, schwedisches, deutsches) alle verfügbaren Daten zusammengetragen und bewertet. Eine Gesamtauswertung der schwedischen Daten, die das südschwedische Register mit umfasste, konnte den Verdacht auf erhöhtes Lymphomrisiko ausräumen (3). Dennoch besteht weiterhin die Notwendigkeit, die Patienten langfristig zu beobachten, um auch langfristig auftretende Risiken zu erfassen.
6. Die Übertragung von Daten zu seltenen Ereignissen aus kontrollierten klinischen Studien ist methodisch problematisch. So werden Studienpatienten in der Regel nicht langfristig beobachtet, die Beobachtungszeiträume in den hier einbezogenen Studien waren 6 oder 12 Monate. Gerade bei Ereignissen wie Krebserkrankungen ist aber eine langfristige Beobachtung erforderlich. Bei sehr kurz nach Therapiebeginn auftretenden Ereignissen ist es unwahrscheinlich, dass sie auf die Therapie zurückgeführt werden können. Hingegen können in der Langzeitanwendung Risiken auftreten, die bei kurzfristiger Beobachtung übersehen werden. Darüber hinaus sind Studienpatienten nicht repräsentativ für das Spektrum der in der täglichen Praxis behandelten Patienten, sie bilden nur etwa ein Viertel des Patientenspektrums ab.

Gültige Aussagen für alle behandelten Patienten und mit einer langfristigen Perspektive liefern die Langzeitregister wie das britische Biologikaregister (mit mehr als 10.000 Patienten) oder das deutsche Biologika-Register, in dem inzwischen über 3.000 mit TNF-alpha-Hemmern und eine Kontrollgruppe von 1.600 konventionell behandelten Patienten mit fast 7.000 Beobachtungsjahren erfasst sind. Das schwedische Register, das bereits 1999 eingerichtet wurde, hat zusätzlich die Möglichkeit, die mit TNF-alpha-Hemmern behandelten Patienten mit den Daten der nationalen Krebsregister zusammenzuführen. Diese Methode gibt die besten Informationen über das tatsächliche Risiko von neu auftretenden Krebserkrankungen, da national alle Krebserkrankungen gemeldet werden. Eine aktuelle Auswertung dieser Daten ergab kein erhöhtes Krebsrisiko (4). Aus dem deutschen oder britischen Register liegen keine publizierten Daten vor, es werden aber regelmäßige Berichte an die EMEA gegeben, die keine auffällige Häufung von Krebserkrankungen ergaben.

7. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie nimmt die mit der Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren verbundenen möglichen Risiken sehr ernst. Nicht zuletzt deshalb nehmen mehr als 200 Rheumatologen am Register teil. Es gibt regelmäßig aktualisierte Therapieempfehlungen zum Umgang mit diesen Substanzen. Bei sachgerechter Anwendung durch einen internistischen Rheumatologen und sorgfältiger Risikoabwägung (z.B. Screening auf Tuberkulose) überwiegt der Nutzen dieser Therapien nach allen vorliegenden Erkenntnissen die potentiellen Risiken bei weitem. Der Rheumatologe hat gemeinsam mit seinem Patienten angesichts einer schwerwiegenden, die Lebenserwartung und die Lebensqualität stark einschränkenden Erkrankung eine Entscheidung zu fällen, in die auch die Risiken einer alternativen bzw. innovativen Therapie eingehen. Es gibt keine wirksame Therapie ohne mögliche Nebenwirkungen. Es geht darum, die Risiken zu kennen und auf sie adäquat zu reagieren. Dann können Patienten, bei denen



- herkömmliche Therapien versagt haben und die von schwerer Behinderung und vorzeitigem Tod bedroht sind, in den Genuss einer wirksamen Behandlung kommen. Was dies bedeuten kann, soll ein Beispiel verdeutlichen: Patienten, die bereits schwer behindert und hilfeabhängig sind, haben unter TNF-alpha-Hemmern die vierfache Chance gegenüber konventioneller Therapie, wieder ein unabhängiges, selbstbestimmtes Leben führen zu können (5).
8. Das Review hat die bereits bekannten Risiken der anti-TNF-Therapie noch einmal zusammengefasst. Abgesehen von methodischen Schwächen des Artikels handelt es sich hier um zutreffende, bekannte Fakten aus klinischen Prüfungen. Eine abschließende Bewertung der Therapien im Hinblick auf die beiden genannten möglichen Risiken ist derzeit noch nicht möglich, da insbesondere im Hinblick auf Krebserkrankungen deutlich längere Beobachtungszeiträume erforderlich sind. Dies ist auch der Grund, warum bisher keine Publikationen aus dem deutschen oder britischen Register vorliegen.
  9. Befremdlich ist die Tatsache, dass bereits am Tag des Erscheinens des Artikels eine umfangreiche Korrektur publiziert werden musste, die sich auf die Kooperation der Autoren mit Industriefirmen bezieht. Diese war offenbar im Originalartikel unkorrekt angegeben, was den Herausgeber zu der Forderung nach einer Untersuchung durch die Mayo-Klinik veranlasste.

#### Literatur

- (1) Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3403-3412.
- (2) Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5): 699-703.
- (3) Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1414-1420.
- (4) Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1421-1426.
- (5) Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low - results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R66.

Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann  
Präsidentin der  
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Prof. Dr. med. Angela Zink  
Mitglied des Vorstands der  
DGRh

Wiesbaden/Berlin, den 18. Mai 2006