

Sicherheit und Verträglichkeit der Biologikatherapie - Neues aus dem RABBIT-Register

Strangfeld A¹, Listing J¹, Bungartz C¹, Richter C², Gräßler A³, Busmann A⁴, Schneider M⁵, Zink A^{1,6}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ²Stuttgart Bad Cannstadt, ³Pirna, ⁴Geilenkirchen, ⁵Universität Düsseldorf, ⁶Charité Berlin

Einleitung:

Randomisierte klinische Studien haben ein gutes Sicherheitsprofil von Biologika gezeigt. Es fehlten jedoch Daten über die Langzeitsicherheit im therapeutischen Alltag. Diese Lücke schließen Langzeit-Beobachtungsstudien wie das deutsche Biologika-Register RABBIT.

Patienten und Methode:

Zwischen Mai 2001 und April 2006 wurden 4470 Patienten aus über 200 Einrichtungen in Deutschland in das Register eingeschlossen: Zwei Drittel davon mit der Neuverordnung einer Biologika-Therapie (Enbrel=1135, Remicade=577, Kineret=86, Humira=1119) und 1553 Kontrollfälle, bei denen nach Versagen mindestens einer Basistherapie eine neue DMARD Mono- oder Kombinationstherapie begonnen wurde.

Zu definierten Messzeitpunkten werden Daten zu Krankheitsaktivität und –schwere sowie unerwünschte Ereignisse an das Register gemeldet. Letztere gelten als schwerwiegend, wenn sie zur stationären Aufnahme führen, lebensbedrohlich sind, starke Funktionseinschränkung bedeuten oder mit einem sonstigen akuten oder signifikanten Risiko behaftet sind.

Ergebnisse:

Bis zum 30.11.2005 aufgetretene schwerwiegende Ereignisse sind in der Tabelle dargestellt.

Die Infektionshäufigkeit ist bei Biologika-Patienten höher. Diese unterliegen durch die stärkere Krankheitsaktivität a priori einem erhöhten Risiko, das aber durch die Biologika-Therapie zusätzlich angehoben wird⁽¹⁾.

Infektionen mit ungewöhnlichen Keimen, wie aus anderen Ländern berichtet, finden sich dahingegen nicht. Auch opportunistische Infektionen sind bei Biologika-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht.

Autoimmunphänomene wurden bei Biologika-Patienten häufiger als bei Kontrollen gemeldet (0,8 vs. 0,1% der Patienten hatten schwerwiegende und 1,6 vs. 0,6% nicht schwerwiegende Ereignisse). Die häufigsten Diagnosen waren 'Vaskulitis' und 'Psoriasis'. Diese Häufung ist bei der höheren Krankheitsaktivität der Biologika-Patienten nicht ungewöhnlich bedarf aber weiterer Beobachtung.

Hypersensitivitätsreaktionen wurden von Biologika-Patienten häufiger berichtet (1,5% vs. 0,6% schwerwiegende sowie 9,9% vs. 3,9% nicht schwerwiegende Ereignisse), meistens Reaktionen an der Einstichstelle und leichtere Infusionsreaktionen. Schwerwiegende allergische Infusionsreaktionen wurden bei 21 Patienten beobachtet, 4 mal kam es zum anaphylaktischen Schock. Bezüglich weiterer Diagnosen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, dies gilt auch für die sogenannten ‚events of interest‘ wie Herzinsuffizienz, Demyelinisierungen des ZNS und Lymphome.

	Enbrel	Humira	Remicade	Kontrollen
Patientenjahre unter Therapie	1601	895	778	2479
Rate schwerwiegender Ereignisse pro 1000 Patientenjahre:				
Infektionen	55.0	42.5	74.5	23.8
Herzerkrankungen	10.0	7.8	19.3	9.7
Erkrankungen des ZNS	16.2	21.2	15.4	12.5
Blutbildungsstörungen	1.2	2.2	3.9	2.4
Maligne Neoplasien				
- Lymphome	0.6	2.2	1.3	-
- Solide Tumore	0.6	3.4	2.6	8.5

Tab. 1: Bis 30.11.2005 gemeldete schwerwiegende Ereignisse in RABBIT*

Unter einer Kineret-Therapie wurden insgesamt nur 85 Patienten eingeschlossen. Deshalb sind die in dieser Gruppe aufgetretenen Ereignisse in der Tabelle nicht aufgeführt.

Schlussfolgerung:

Nach rund fünf Jahren Laufzeit des Registers konnte keine über die bekannten Risiken hinausgehende Gefährdung durch die Therapie mit Biologika beobachtet werden.

Dem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen unter Biologika-Therapie sollte durch regelmäßiges Monitoring und zügig eingeleitete Antibiose begegnet werden. Zur Vermeidung von Gelenkinfektionen, insb. perioperativ, sind weitere Beobachtungen und Studien notwendig. Dies gilt auch für eventuelle Risikoerhöhungen bei sehr seltenen Ereignissen. Ebenfalls durch längerfristige Beobachtung wird zu beantworten sein, welche unerwünschten Ereignisse und Komorbiditäten durch die Biologikatherapie vermieden werden können.

Finanzierung: RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch Wyeth Pharma GmbH, Essex Pharma GmbH, Amgen GmbH und Abbott GmbH & Co. KG unterstützt.

(1) Listing J, Strangfeld A, Kary S et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 2005 Nov;52(11):3403-12.