



Langzeitbeobachtung der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Biologika – Unerwünschte Ereignisse im ersten Therapiehalbjahr



Kary S¹, Listing J¹, Rau R², Wassenberg S², Kapelle A³, Gromnica-Ihle E⁴, Zink A¹

¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin ² Ev. Fachkrankenhaus Ratingen ³ Schwerpunktpraxis Hoyerswerda ⁴ Rheumaklinik Berlin-Buch

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Einleitung:

Obwohl das Sicherheitsprofil von Biologika in mehreren klinischen Therapiestudien gut belegt wurde, fehlen Daten zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse bei Einsatz dieser Präparate in der rheumatologischen Routineversorgung. Wie in anderen europäischen Ländern wurde daher auch in Deutschland eine Langzeitbeobachtung zur Biologikatherapie von RA-Patienten begonnen.

Patienten und Methoden:

Seit Start der Langzeitbeobachtung im Mai 2001 wurden bis zum 30.11.2002 966 RA-Patienten eingeschlossen, die entweder eine Neuverordnung von Etanercept (n=334) oder Infliximab (n=238) oder eine Änderung ihrer DMARD-Therapie (n=394) erhielten.

Da in der Frühphase einer neuen Therapie das Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber späteren Zeitpunkten häufiger erwartet wird, wurden die in den ersten 6 Monaten berichteten unerwünschte Ereignisse (UE) gesondert analysiert. UE sind nicht zwingend Nebenwirkungen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind solche, die lebensbedrohlich oder tödlich sind oder zu einem Krankenhausaufenthalt, einer bedeutsamen Funktionseinschränkung oder zu einer Behinderung führen.

Wir referieren in den ersten 6 Monaten aufgetretene SUE und UE mit Stand vom 30.11.2002 (Abstract) sowie alle bisher aufgetretenen SUE mit Stand vom 15. 8. 2003. Bei letzterer Analyse wurden auch die seit 1. 1. 2003 aufgenommenen Anakinra-Fälle berücksichtigt. Die im Klartext angegebenen UE und SUE wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) durch die Studienärztin codiert und in Gruppen zusammengefasst.

Ergebnisse:

Bis 30.11.2002 wurden 760 Patienten (79% der zu diesem Zeitpunkt insgesamt eingeschlossenen Patienten) nach 3 und 6 Monaten untersucht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 5,5% der Patienten unter Etanercept (ETA), 8,6% derer unter Infliximab (INF) und 2,9% in der Kontrollgruppe beobachtet.

Bis 15.8.2003 wurden insgesamt (seit Beginn von RABBIT) bei 6,8% der Patienten unter ETA, 9,4% derer unter INF und 4,9 % der Kontrollpatienten SUE beobachtet. Unter diesen waren 1 atypische Pneumonie (ETA), 1 Lungen-Tbc (INF), 1 chron.-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (ETA) sowie 1 Malignom (adenocarcinoma uteri) (INF). Unter Anakinra trat bei 67 Patienten in einem bislang kürzeren Beobachtungszeitraum nur ein SUE (Infektion) auf (1,5% der Patienten).

Schlussfolgerung:

Nach 6-monatiger Behandlung traten in allen Gruppen bei etwa einem Drittel der Patienten Nebenwirkungen auf, wobei SUE unter den mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger, unter Anakinra bislang seltener vorkamen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Patienten in den Biologika-Gruppen durchschnittlich schwerer erkrankt. Die Fallzahlen sind jedoch gegenwärtig noch zu gering, um eine Adjustierung nach Schweregrad der Erkrankung, Komorbidität und Komedikation durchführen zu können.

Auffällig ist, dass in der Kontrollgruppe keine Infekte der oberen Luftwege berichtet wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass es eine erhöhte Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte gegenüber Infekten unter Biologika-Therapie gibt.

	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in ersten 6 Monaten Stand: 30.11.2002			Andere unerwünschte Ereignisse in ersten 6 Monaten Stand: 30.11.2002			Jemals berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Stand: 15. 08. 2003		
	ETA	INF	Kontrolle	ETA	INF	Kontrolle	ETA	INF	Kontrolle
n von Patienten	291	162	307	291	162	307	487	318	592
n von berichteten Ereignissen	18	21	14	193	124	188	42	43	35
n (%) von Patienten mit Ereignis	16 (5,5)	14 (8,6)	9 (2,9)	98 (33,7)	66 (40,7)	120 (39,1)	33 (6,8)	30 (9,4)	29 (4,9)
Infekte der oberen Luftwege				8	7				
Infekte der unteren Luftwege	3	3	2	2	2	1	7	8	4
Herpes zoster	1	1	1	3	1	2	1	1	1
Sepsis	1		1				1		1
Weitere Infektionen	2	2	4	12	10	7	3	6	4
Malignome								1	
Lupus-like syndrome		1						1	
Knochenmarkdepression/ Blutbildstörungen			1	1	1	3			3
Herzerkrankungen	3	2		3	1	1	3	5	5
Erkrankungen Verdauungstrakt			1	28	17	64	2	2	2
Anwendungskomplikationen		2		28	10	2		3	
Neurologische Erkrankungen		1	1	13	13	17	1	2	4
Dermatologische Erkrankungen	3			41	24	27	3	1	
Vaskulitis		1		3				1	1
Weitere unerwünschte Ereignisse	5	8	3	51	38	64	21	12	10
Unter diesen: Todesfälle	3	1	1				4 *	2 *	5

* Ein Fall der Gruppe war bereits mehr als 3 Monate vor dem Tod nicht mehr unter anti-TNF-alpha-Therapie.

Finanzierung: Gemeinsame Projektförderung durch Essex Pharma, Wyeth Pharma, Amgen GmbH (seit 1.1.2003) und demnächst Abbott GmbH & Co. KG

Wissenschaftlicher Beirat: Dr. C Antoni, Erlangen; Prof. P Herzer, München; Prof. J Kekow, Magdeburg; Prof. M Schneider, Düsseldorf