

# Rheumatoide Arthritis: TNF- $\alpha$ -Hemmer erhöhen Sterblichkeitsrisiko nicht

**In einer Metaanalyse waren TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis über einen durchschnittlichen Zeitraum von 46 Wochen nicht mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Dies wurde unabhängig von der jeweiligen Einzelsubstanz und der Dosierung beobachtet.**

## American Journal of Medicine

Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF- $\alpha$ -)Inhibitoren sind die am häufigsten angewendeten First-Line-Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass TNF- $\alpha$ -Hemmer mit einem erhöhten Risiko für Malignitäten, Infektionen und andere schwere unerwünschte Ereignisse verbunden sind. In den wenigen Studien zum Endpunkt der Mortalität wurden widersprüchliche Ergebnisse beobachtet.

In einer älteren Metaanalyse zeigte sich bei Patienten mit RA keine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit TNF- $\alpha$ -Hemmern. Allerdings beschränkte sich diese Analyse auf drei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und umfasste zudem nur Daten zur kurzfristigen Sicherheit. Lucile Poiroux von der Sorbonne in Paris (Frankreich) und ihre Arbeitsgruppe untersuchten nun in einer neuen Metaanalyse das mittelfristige Risiko von Patienten mit RA für die Gesamtsterblichkeit im Zusammenhang mit den fünf derzeit verfügbaren TNF- $\alpha$ -Inhibitoren:

- ❖ Adalimumab (Humira®)
- ❖ Certolizumab (Cimzia®)
- ❖ Etanercept (Enbrel®)
- ❖ Golimumab (Simponi®)
- ❖ Infliximab (Remicade®).

Die Forscher schlossen 23 randomisierte, kontrollierte Studien aus dem Zeitraum von Januar 2000 bis November 2014 mit insgesamt 10 048 Rheumapatienten in ihre Metaanalyse ein. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 46 Wochen (24–104 Wochen). Als primären Endpunkt definierten die Wissenschaftler die Gesamtsterblichkeit in der «Intention-to-treat»-Population.

Im Rahmen der ausgewerteten Studien erhielten 6525 Patienten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, und 3523 Teilnehmer wurden mit Placebo oder krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) wie Methotrexat (z.B. Methotrexat Teva®, Methotrexat Pfizer) oder Sulfasalazin (Salazopyrin®) behandelt. Die meisten Studien wiesen mit einem durchschnittlichen Jadad-Score von  $3,87 \pm 1,01$  eine hohe Evidenzqualität auf.

Im Studienverlauf verstarben 34 der 6525 mit TNF- $\alpha$ -Hemmern behandelten Patienten und 10 der 3523 Personen, die Placebo oder ein DMARD erhalten hatten ( $p = 0,113$ ). Das Risiko für die Gesamtsterblichkeit unterschied sich somit nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, wie die Forscher schreiben. Die Odds-Ratio (OR) betrug  $1,32$  (95%-Konfidenzintervall [KI]:  $0,76-2,29$ ). Die Ergebnisse waren in allen Studien konsistent.

In Untergruppenanalysen zu den Einzelsubstanzen, zu unterschiedlichen Dosierungen oder zur Anwendung der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren als Monotherapie

oder in Kombination mit anderen Substanzen wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Beim Vergleich von Studien hoher Qualität (Jadad-Score  $> 3$ ) mit denen geringerer Qualität (Jadad-Score  $\leq 3$ ) zeigten sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede.

## Diskussion

In einer älteren Metaanalyse aus dem Jahr 2014 wurde unter Certolizumab ein höheres Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse und unter Adalimumab, Certolizumab oder Infliximab eine signifikante Zunahme des Risikos für schwere Infektionen beobachtet. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass unter TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auch das Risiko für die Sterblichkeit zunimmt. In der neuen Metaanalyse der Autoren – die denselben Zeitraum und alle fünf derzeit verfügbaren TNF- $\alpha$ -Inhibitoren abdeckte – wurde diese Befürchtung jedoch nicht bestätigt. Hier zeigte sich kein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

In verschiedenen Registern wurde bei Rheumapatienten unter TNF- $\alpha$ -Hemmern eine Reduzierung des Sterblichkeitsrisikos beobachtet. Nach Ansicht der Autoren könnte dies durch Unterschiede zwischen den selektierten Studienpatienten und den nicht selektierten Registerpatienten sowie durch die längere Behandlungsdauer im klinischen Alltag erklärt werden. Register könnten deshalb zur Untersuchung der Auswirkungen von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auf die Gesamtsterblichkeit möglicherweise besser geeignet sein, vermuten Poiroux und ihre Kollegen.

Als Stärke ihrer Metaanalyse werten die Autoren die hohe Teilnehmerzahl sowie die hohe Datenqualität und die Konsistenz der ausgewerteten Studien. Als Limitation ihrer Untersuchung sehen sie die Verallgemeinerung der Ergebnisse und fehlende Daten zu den Langzeiteffekten der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Zudem reichten die Daten nicht aus, um eine Subgruppenanalyse bezüglich der Behandlungsdauer durchführen zu können. ❖

## Petra Stöling

Poiroux L et al.: All-cause mortality associated with TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2015; 128 (12): 1367–1373.

Interessentlage: Alle Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

## MERKSÄTZE

- ❖ TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind die am häufigsten angewendeten Biologika bei rheumatoider Arthritis.
- ❖ TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind über einen durchschnittlichen Zeitraum von 46 Wochen nicht mit einem signifikant höheren Sterblichkeitsrisiko verbunden als Placebo oder DMARD.
- ❖ Die Art der Substanz und die Dosierung haben keinen Einfluss auf dieses Ergebnis.