

Nebenwirkungen der Biologika

Ein evidenzbasierter Blick auf die neuartigen Wirkstoffe

Sie haben die Therapie in manchen Gebieten der Medizin grundlegend verändert und grosse wirtschaftliche Erfolge gefeiert: Biologika, die gezielt in die Mechanismen des Immunsystems eingreifen. Eine Metaanalyse versucht, die Nebenwirkungen der verschiedenen Präparate näher zu fassen.

COCHRANE REVIEW

Biologika werden zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und vieler weiterer chronischer Krankheiten eingesetzt. Ihre Wirksamkeit ist dabei nachgewiesen, es bleiben allerdings noch Unsicherheiten hinsichtlich der unerwünschten Auswirkungen dieser Therapien. Ernsthafte Nebenwirkungen wie die Reaktivierung einer Tuberkulose, schwere Infekte und die Begünstigung der Entstehung von Lymphomen könnten zwar allen Biologika gemeinsam sein, treten aber über alle Indikationen gesehen selten auf. Die Autoren dieser Cochrane-Review wollten daher die Resultate mit Biologika bei vielen

Krankheiten zusammenfassen, um so zu den dringend erwünschten Risikoschätzungen zu gelangen.

Zielsetzungen

Die Autoren wollten die Nebenwirkungen von fünf Tumornekrosefaktor-(TNF-)Blockern (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab) sowie des Interleukin-(IL-)1-Antagonisten Anakinra, des IL-6-Antagonisten Tocilizumab und der Anti-CD28- respektive Anti-B-Zell-Therapien mit Abatacept und Rituximab vergleichen.

Einige Eigenschaften und die Indikationen der Wirkstoffe laut «Schweizerischem Arzneimittel-Kompendium» sind im *Kasten* aufgeführt. Wegen der an sich geringen Häufigkeit der interessierenden Nebenwirkungen sollten die Frequenzen bei allen mit diesen Biologika behandelten Patienten betrachtet werden, ausser jenen mit einer erworbenen humanen Immundefizienzkrankung (HIV/Aids).

Methodik

Da für diese Analyse für einmal nicht die Wirksamkeit im Fokus stand, wurden randomisierte kontrollierte Studien, (nicht randomisierte) kontrollierte klinische Studien sowie die Ergebnisse von Studien, die eine Therapie offen weiterführten (open-label extension) berücksichtigt, sofern sie über die präspezifizierten Nebenwirkungen berichteten. Für die Netzwerk-Metaanalyse wurde eine adäquate logistische Regressionsmethode eingesetzt.

Ergebnisse

In die Analyse gingen 163 randomisierte kontrollierte Studien mit 50 010 Teilnehmern und 46 offene Verlängerungsstudien mit 11 954 Patientinnen und Patienten ein. Die mediane Dauer der randomisierten kontrollierten Stu-

dien betrug 6 Monate, diejenige der offenen Verlängerungsstudien 13 Monate. Bei Beschränkung der Daten auf Tuberkuloseaktivierung, Lymphome und kongestive Herzinsuffizienz ergab sich dosisbereinigt für alle Biologika als Gruppe eine statistisch signifikante höhere Rate für die Nebenwirkungen, insgesamt mit einer Odds Ratio (OR) von 1,19 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,09–1,30). Dies entspricht einer Number needed to harm (NNH) von 30 (95%-KI 21–60).

Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen zeigten eine OR von 1,32 (95%-KI 1,06–1,64), was einer NNH von 37 (95%-KI 19–190) entspricht.

Ferner ergab sich mit einer OR von 4,68 (95%-KI 1,18–18,60) ein deutlich gesteigertes Risiko für eine Tuberkuloseaktivierung. Für dieses Risiko berechnen die Autoren eine NNH von 681 (96%-KI 143–14 706) im Vergleich zu Kontrollen.

Die Raten der schweren Nebenwirkungen, schweren Infekte, Lymphome und kongestiven Herzinsuffizienzen waren zwischen Biologika und Kontrollbehandlungen nicht statistisch signifikant verschieden.

Certolizumab wies im Vergleich zur Kontrollbehandlung ein signifikant höheres Risiko für schwere Infektionen auf (OR 3,51, 95%-KI 1,59–7,79). Dies entspricht einer NNH von 17 (95%-KI 7–68).

Infliximab war mit einem signifikant höheren Risiko für Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen assoziiert (OR 2,04, 95%-KI 1,43–2,91). Dies entspricht einer NNH von 12 (95%-KI 8–28).

Indirekte Vergleiche ergaben für Abatacept und Anakinra (das in der Schweiz nicht zugelassen ist) ein signifikant tieferes Risiko für schwere Nebenwirkungen im Vergleich zu den meisten. Bei relativ kleinen Zahlen war Certolizumab pegol mit einem signifikant höheren Risiko für schwere Infektionen assoziiert als die anderen Biologika.

Abatacept hatte hingegen eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine Assoziation mit schweren Infektionen als Infliximab und Tocilizumab.

Abatacept, Adalimumab, Etanercept sowie Golimumab waren mit einem signifikant geringeren Risiko für durch Nebenwirkungen bedingte Therapieabbrüche assoziiert.

Merksätze

- ❖ Kurzfristig werden mit Biologika behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo wegen Nebenwirkungen häufiger aus klinischen Studien fallen und eher an Tuberkulose erkranken, aber wahrscheinlich nicht mehr schwere Nebenwirkungen, schwere Infekte, Krebs oder kongestive Herzinsuffizienz erleiden.
- ❖ Zurzeit haben wir keine präzisen Informationen über mögliche andere Nebenwirkungen und Komplikationen, ebenso wenig über die Rate der langfristigen Nebenwirkungen.

Kasten:

Im Text erwähnte Biologika

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Tumornekrosefaktor-(TNF-)Blocker		
Adalimumab (Humira®)	vollhumaner monoklonaler Antikörper	rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Psoriasis
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Fab-Teil eines humanisierten Antikörpers und Polyäthylenglykol (PEG)	Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis
Etanercept (Enbrel®)	TNF-Rezeptor-2-Immunglobulin-Hybridmolekül	rheumatoide Arthritis, aktive juvenile idiopathische Arthritis mit polyartikulärem Verlauf, Psoriasisarthritis, Morbus Bechterew, Plaque-Psoriasis
Golimumab (Simponi®)	vollhumaner monoklonaler Antikörper	rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Morbus Bechterew
Infliximab (Remicade®)	chimärer monoklonaler Antikörper	rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis
andere Wirkprinzipien		
Abatacept (Orencia®)	Hybridmolekül aus dem negativen ko-stimulatorischen Rezeptor CTLA-4 und Immunglobulin (Anti-T-Zell-Wirkung)	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, rheumatoide Arthritis
Anakinra (Kineret®) Rituximab (MabThera®)	Interleukin-1-Rezeptorantagonist chimärer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (selektive Anti-B-Zell-Wirkung)	rheumatoide Arthritis (in der Schweiz nicht zugelassen) Non-Hodgkin-Lymphom, rheumatoide Arthritis
Tocilizumab (Actemra®)	humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor	rheumatoide Arthritis

Schlussfolgerungen

«Über kurze Beobachtungszeiten waren die Biologika mit signifikant höheren Raten von Nebenwirkungen insgesamt, Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen sowie Tuberkulosereaktivierungen assoziiert», resümieren die Autoren und geben noch diese Information preis: «Einige Biologika hatten im Vergleich zu Kontrollen eine statistisch höhere Assoziation mit gewissen Nebenwirkungen, aber hinsichtlich der Outcomes gab es keine Konsistenz, sodass bei der Interpretation der Ergebnisse Vorsicht geboten ist.» Für die Beurteilung der Langzeitsicherheit der Biologika und für Sicherheitsvergleiche zwischen verschiedenen Biologika sei weitere Forschung auf Basis grosser nationaler und internationaler Datenbanken dringend nötig. Die Autoren dieser Cochrane-Review versuchen, ihre Ergebnisse noch in allgemein verständlicherer Form («plain language») zusammenzufassen. Dabei äussern sie sich bemerkenswert vorsichtig: «Diese Review zeigt, dass Menschen, welche diese Biologika kurzfristig benutzen:

- ❖ wahrscheinlich mehr Nebenwirkungen erfahren oder deswegen aus einer Studie ausscheiden werden als Menschen, die Placebo einnehmen;
 - ❖ eher Tuberkulose bekommen werden als Menschen unter Placebo;
 - ❖ wahrscheinlich nicht mehr schwere Nebenwirkungen, schwere Infektionen, Krebs oder kongestive Herzinsuffizienz erfahren werden als Menschen, die Placebo einnehmen.»
- Als weitere einfache Botschaften erwähnen die Autoren, dass sich für Menschen, die sich mit den berücksichtigten neun Biologika behandeln lassen, sowohl für schwere Nebenwirkungen insgesamt als auch für schwere Infektionen «wahrscheinlich wenig oder keine Differenz» zu Placebo ergebe. Für Certolizumab sei jedoch bei 86 von 1000 Personen über eine schwere Infektion berichtet worden, im Vergleich zu 26 von 1000 unter Placebo. Dies entspricht einem absoluten Schädigungsrisiko von 6 Prozent. Für Abatacept, Anakinra, Certolizumab, Golimumab, Rituximab oder Tocilizumab gibt es für alle berichteten Nebenwirkungen zusammen «wahr-

scheinlich wenig oder keine Differenz» im Vergleich zu Placebo. Für Nebenwirkungen insgesamt betrug die Häufigkeit unter Adalimumab 760 von 1000 Personen, unter Placebo 724 von 1000 Personen (absolutes Risiko 4%). Für Infliximab lauten die entsprechenden Zahlen 775 von 1000 im Vergleich zu 724 von 1000 für Placebo (absolutes Risiko 5%). Auch das Risiko, wegen Nebenwirkungen aus einer klinischen Studie auszuschneiden, war für Infliximab im Vergleich zu Placebo um 8 Prozent höher. Anhand ihrer gepoolten Daten halten die Autoren schliesslich fest, dass 20 von 10 000 Personen, die mit irgendeinem der berücksichtigten Biologika behandelt wurden, Tuberkulose hatten, im Vergleich zu 4 von 1000 Personen unter Placebo, entsprechend einem absoluten Risiko von 0,16 Prozent. ❖

Halid Bas

Singh JA et al.: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794.
DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2