

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Infektionsrisiken bei Therapie mit Antagonisten des Tumor- Nekrose-Faktors alpha

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Antagonisten (TNF-alpha-A; z.B. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab) sind wirksam bei Autoimmunerkrankungen, einschließlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Da der TNF-alpha bei der Abwehr von Infektionen eine Rolle spielt, wird befürchtet, dass durch Blockade dieses Zytokins Infektionen häufiger auftreten. Sehr früh wurde der Zusammenhang dieser Therapie mit der Reaktivierung einer Tuberkulose (Tbc) erkannt (vgl. 1). Deshalb sollen heute Patienten vor Einsatz von TNF-alpha-A auf eine latente Tbc getestet werden (z.B. Röntgen-Thorax, QuantiFERON[®]-TB Gold Test oder Tuberkulin-Hauttest). Studien bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis haben ergeben, dass durch die Behandlung mit TNF-alpha-A das Risiko für andere schwere Infektionen (andere als Tbc) in den ersten Monaten nach Therapiebeginn moderat erhöht ist (2, 3). Nicht klar ist jedoch die Datenlage bei Patienten mit CED. Eine Metaanalyse von 22 Studien (Therapie mit Adalimumab, Etanercept, Infliximab) ergab kein erhöhtes Risiko dieser Patientengruppe für schwere Infektionen (4). Jedoch sind in prospektiven Studien die Patienten häufig selektiert, und die Nebenwirkungen von Arzneimitteln spiegeln häufig nicht die Situation im Versorgungsalltag wider. Daher sind für solche Fragestellungen Beobachtungsstudien nach der Markteinführung wichtig (Post Authorisation Safety Studies = PASS; vgl. 5). Hierfür eignen sich gut geführte Register, wie sie beispielsweise in den skandinavischen Ländern existieren. In drei Registerstudien fanden sich bei zweien ein erhöhtes und in einer kein erhöhtes Infektionsrisiko bei CED (6-8). Nun wurde eine weitere, sehr sorgfältige Populations-basierte Studie aus Dänemark zu dieser Frage veröffentlicht (9).

Bei der Erfassung aller Patienten mit CED aus nur einem Land haben die Autoren darauf geachtet, dass Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können, in den beiden Gruppen (mit und ohne Behandlung mit TNF-alpha-A) möglichst gleich verteilt sind. Neben Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen sind auch der Schweregrad der CED und eine Therapie mit anderen immunsuppressiven Wirkstoffen für die Aussagekraft eines solchen Vergleichs wichtig, zumal generell eher die schwerkranken CED-Patienten mit TNF-alpha-A behandelt werden. Es wurden dementsprechend sehr viele Einflussgrößen berücksichtigt, darunter der sozioökonomische Status, die Begleittherapie, die Vorgeschichte mit Fisteln oder intraabdominellen Abszessen (als negative Prädiktoren) und noch andere, die in einer Tabelle im Supplement der Arbeit aufgeführt sind. In dieser Studie wurde zur Präzisierung des Vergleichs ein "Propensity Score Model" sehr weitreichend und sorgfältig angewendet, was die Aussagekraft der Studie erhöht. Zudem wurde in Voranalysen nach einem Kompromiss zwischen dem Einschluss möglichst vieler Faktoren in den "Propensity Score" und

der dann noch für den Vergleich verbleibenden Größe der Gruppen gesucht. Es ergab sich, dass ein Unterschied von 10% bei allen Variablen zwischen den CED-Patienten mit und ohne Therapie mit TNF-alpha-A als Merkmal einer guten Balancierung der Gruppen anzusehen ist.

Für die Studie standen die Daten von insgesamt 52.392 Patienten zwischen 15 und 75 Jahren mit CED zur Verfügung. Von diesen waren 4.300 mit TNF-alpha-A behandelt. Zur Vergleichsanalyse dieser beiden unterschiedlich großen Gruppen wurde eine zweistufige Matching-Methode zum Abgleich der Variablen angewendet. In der ersten wurde nach Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und CED-Subtyp (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) analysiert, in der zweiten Stufe wurde der volle "Propensity Score" angewendet (Verhältnis 1:1). Bei diesem Vergleich ergaben sich dann in jeder Gruppe 1.543 Patienten.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine schwere Infektion. Sie wurde angenommen, wenn Patienten wegen dieser Infektion ins Krankenhaus aufgenommen werden mussten. Die Cox-Regressionsanalyse wurde angewendet, um das Risiko an Tag 90 und Tag 365 nach Beginn der TNF-alpha-A-Therapie zu berechnen.

Nach 90 Tagen wurde bei 51 Patienten in der TNF-alpha-A-Gruppe (Inzidenz 14/100 Personenjahre) und in der Vergleichsgruppe bei 33 Patienten (Inzidenz 9/100 Personenjahre) eine schwere Infektion registriert (Hazard Ratio = HR: 1,63; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,02-2,63). Innerhalb von 365 Tagen war die HR 1,27 (CI: 0,92-1,75). Eine Subgruppenanalyse ergab ein erhöhtes Risiko für Haut- und Weichteilinfektionen (HR: 2,51; CI: 1,23-5,12).

Fazit: Die Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit einem Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Antagonisten ist in den ersten 90 Tagen mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. Danach nimmt es wieder ab. Während der ersten Monate einer solchen Therapie ist also besonders auf Infektionen zu achten.

Literatur

1. Keane, J., et al.: N.Engl. J. Med. 2001, **345**, 1098 [Link zur Quelle](#) . Vgl. AMB 2002, **36**,06b. [Link zur Quelle](#)
2. Askling, I., et al.: Ann. Rheum. Dis. 2007, **66**,1339. [Link zur Quelle](#)
3. Bongartz, T., et al.: JAMA 2006, **295**, 2275. [Link zur Quelle](#)
4. Peyrin-Biroulet, L.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008, **6**, 644. [Link zur Quelle](#)
5. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm172001.pdf> [Link zur Quelle](#)
6. Grijalva, C.G., et al.: JAMA 2011, **306**, 2331. [Link zur Quelle](#)
7. Lichtenstein, G.R., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2012, **107**, 1409. [Link zur Quelle](#)
8. Deepak, P., et al.: J. Gastrointestin. Liver Dis. 2013, **22**,269. [Link zur Quelle](#)
9. Anderson, N.N., et al.: BMJ 2015, **350**, h2809. [Link zur Quelle](#)