

## Infektionsrisiken bei Behandlung von Autoimmunerkrankungen mit Tumor-Nekrose-Faktor-Antagonisten

Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha-Antagonisten (TNF-A) werden zunehmend bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Bereits in der ersten Studie mit dem TNF-A Infiximab (Remicade<sup>®</sup>) fiel ein erhöhtes Tuberkuloserisiko auf, weshalb danach besondere Vorsichtsmaßnahmen eingeführt wurden (1). Mehrere Fallberichte weisen auf schwerwiegende Infektionen unter dieser Therapie hin (2-4). Die vorhandenen Daten aus klinischen Studien mit TNF-A reichen aber nicht aus, um dieses Risiko genauer abzuschätzen (5). Somit ist nicht klar, ob das Infektionsrisiko unter TNF-A tatsächlich höher ist, verglichen mit anderen Immunsuppressiva. Verschiedene Register kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Auswertung des deutschen Registers ergab eine Steigerung des Infektionsrisikos unter TNF-A um das Zweifache (6). Jetzt wurde eine große retrospektive Kohortenstudie zu diesem Problem vorgelegt (7).

Es wurden vier große US-amerikanische Datenbanken aus den Jahren 1998-2007 retrospektiv ausgewertet mit der Frage nach gesicherten Infektionen unter TNF-A, die zu Krankenhausaufnahmen führten. Folgende Autoimmunerkrankungen wurden berücksichtigt: Rheumatoide Arthritis (RA), Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Psoriasis. Therapie mit TNF-A und andere (non-biological) immunsuppressive Behandlungsstrategien wurden innerhalb der Krankheiten verglichen. Hierbei wurden Cox-Regressions-Modelle verwendet. Eine Basistherapie mit Kortikosteroiden wurde als separate Kovariante berücksichtigt. Hauptzielparameter war die Krankenhausaufnahme wegen einer Infektion innerhalb der ersten 12 Monate nach Beginn einer Therapie mit TNF-A.

In der Studie wurden > 10.000 Patienten mit RA, > 2000 mit CED und > 3000 mit Psoriasis und Spondylarthropathien berücksichtigt. Jedem Patienten, der TNF-A erhalten hatte, wurde ein Patient aus der selben Krankheitsgruppe zugeordnet, der mit anderen (non-biological) immunsuppressiven Medikamenten behandelt worden war. Insgesamt traten 1.172 schwere Infektionen auf. Die meisten davon (53%) waren Pneumonien, gefolgt von Haut- und Weichteilinfektionen. Bei Patienten mit RA und Behandlung mit TNF-A betrug die Zahl der Aufnahmen ins Krankenhaus wegen schwerer Infektionen 8,16 pro 100 Patiententjahre verglichen mit 7,78 in der Kontroll-Gruppe (angepasste Hazard-Ratio: 1,05; 95%-CI: 0,91-1,21). Bei den Patienten mit CED waren die entsprechenden Werte 10,91 bzw. 9,6 (HR: 1,10; CI: 0,83-1,46) und bei Patienten mit Psoriasis und Spondylarthropathien 5,41 bzw. 5,37 (HR: 1,05; CI: 0,76-1,45). Bei Patienten mit RA, die den TNF-A Infiximab erhalten hatten, fand sich eine höhere Infektionsrate verglichen mit den TNF-A Etanercept (Embrelex<sup>®</sup>; HR: 1,26; CI: 1,07-1,47) oder Adalimumab (Humira<sup>®</sup>; HR: 1,23; CI: 1,02-1,48). Dabei war die Basistherapie mit Kortikosteroiden dosisabhängig mit einer Steigerung des Infektionsrisikos assoziiert. Außerdem wurden

Begleiterkrankungen identifiziert, die das Infektionsrisiko unter allen Formen der immunsuppressiven Therapie erhöhten, so z.B. eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit einer Steigerung um das Zwei- bis Dreifache.

In einem Editorial wird auf einige problematische Punkte der Arbeit hingewiesen (8). So stellen dessen Autoren die Frage, warum in dieser Studie, im Gegensatz zu den meisten anderen, keine Erhöhung des Infektionsrisikos mit der Dauer der Therapie gefunden wurde (8). Sie kritisieren die Vergleichsgruppe der RA-Patienten, da hier Patienten als Kontrolle dienten, die Methotrexat neu erhalten hatten. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass das Infektionsrisiko der Vergleichsgruppe in dieser Studie viel höher lag als in anderen Vergleichsgruppen. Es sei ein weiterer Schwachpunkt dieser Arbeit, dass innerhalb von 120 Tagen, also gerade in dem Zeitraum, in dem andere Studien ein besonders hohes Infektionsrisiko unter TNF-A fanden, mehr als 50% der Patienten in der Vergleichsgruppe und mehr als 30% in der TNF-A-Gruppe verloren gingen. Der in verschiedenen Registern beobachtete Effekt, dass Infliximab mit höherem Infektionsrisiko assoziiert ist als andere TNF-A, wird in dieser Studie nicht geklärt. Die gesamte Gruppe der TNF-A sollte unter diesem Gesichtspunkt weiterhin kritisch beobachtet werden.

Fazit: Die Hauptaussage dieser Studie, nämlich dass Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha-Antagonisten (TNF-A) das Infektionsrisiko generell nicht erhöhen verglichen mit anderen Immunsuppressiva, halten wir wegen Schwachpunkten in Design und Durchführung der retrospektiven Registerevaluation für nicht belegt. Bei Rheumatoider Arthritis waren unter Infliximab schwere Infektionen signifikant häufiger als bei Anwendung anderer TNF-A. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist der Befund, dass das Risiko für schwere Infektionen unter Langzeittherapie mit Kortikosteroiden dosisabhängig steigt.

## Literatur

1. Maini, R., et. al.(ATTRACT = **A**nti-**T**NF **T**rial in **R**heumatoid **A**rthritiswith **C**oncomitant **T**herapy): Lancet, 1999, **354**, 1932. [Link zur Quelle](#)
2. Saag, K.G., et. al.:Arthritis Rheum. 2008, **59**, 762. [Link zur Quelle](#)
3. Furst, D.E.: Semin.Arthritis Rheum. 2010, **39**, 327. [Link zur Quelle](#)
4. Bematsky, S., et al.:J. Rheumatol. 2010, **37**,928. [Link zur Quelle](#)
5. Bongartz,T., et al.: JAMA2006, **295**, 2275. [Link zur Quelle](#) Erratum JAMA 2006, **295**,2482.
6. Listing, J., et al.:Arthritis Rheum. 2005, **52**, 3403. [Link zur Quelle](#)
7. Grijalva, C.G., et. al.:JAMA 2011, **306**, 2331. [Link zur Quelle](#)
8. Dixon, W., und Felson, D.T.: JAMA 2011, **306**, 2380. [Link zur Quelle](#)