

Einschätzung der Biologica durch den Lebensversicherer

Dr. med. Urs Widmer

Senior Medical Officer, Swiss Re

Résumé

Pour les assureurs vie, la question se pose de savoir comment la mortalité cardiovasculaire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités de façon prolongée par des agents biologiques s'est modifiée par rapport à celle des patients recevant un traitement de fond conventionnel avec du méthotrexate. Les effets positifs du traitement prévalent-ils avec une inhibition efficace prolongée de l'inflammation ou bien le blocage à long terme du TNF-provoque-t-il en fin de compte une mortalité accrue due à des infections et à des cancers?

Zusammenfassung

Für den Lebensversicherer stellt sich die Frage, wie sich die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Langzeittherapie mit Biologica im Vergleich zur konventionellen Basistherapie mit Methotrexat verändert hat. Überwiegen die positiven Therapieeffekte mit langfristig effizienter Entzündungshemmung oder führt die

Langzeit-TNF-Blockade durch Infektionen und Neoplasien schlussendlich zu einer erhöhten Mortalität?

«An Rheuma stirbt man nicht», meint der Volksmund, aber Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) haben eine deutlich reduzierte Lebenserwartung. Hauptursache der Extramortalität sind vermehrte kardiovaskuläre Todesfälle, welche durch die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren allein nicht erklärbar und am ehesten Folge der chronisch-systemischen Entzündung sind [1]. Die seit nunmehr 10 Jahren verfügbaren Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab haben die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis, des Morbus Bechterew, der Psoriasisarthritis und der juvenilen idiopathischen Arthritis revolutioniert. Weitere Biologica gegen andere Zielmoleküle wurden auf Wirksamkeit und Sicherheit überprüft und sind zugelassen. Aufgrund der Wirkprinzipien werden vor allem Infektionen und Malignome (maligne Lymphome und solide Tumoren) als unerwünschte Wirkungen von Biologica im Langzeiteinsatz erwartet. Für den Lebensversicherer stellt sich zum Beispiel die Frage, wie sich die Mortalität von Patienten mit Rheumatoi-

der Arthritis unter Biologica-Therapie im Vergleich zur konventionellen Basistherapie mit Methotrexat verändert hat. Überwiegen die positiven Therapieeffekte auf die Grundkrankheit oder führt die Langzeit-TNF-Blockade durch Infektionen und Neoplasien schlussendlich zu einer erhöhten Mortalität?

Verschiedene nationale Rheumatologie-Gesellschaften haben zur Langzeitauswertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Biologica Register eingeführt. Das britische BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register) und das deutsche Register RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy) bestehen seit 2001, und in der Schweiz werden viele Rheumapatienten innerhalb des Swiss Clinical Quality Management (www.scqm.ch), zum Beispiel im Register Swiss Clinical Management for Rheumatoid Arthritis (SCQM-RA) longitudinal beobachtet. Solche Biologica-Register sind bezüglich der Wirksamkeitsprüfung randomisierten Studien unterlegen, aber zur Erfassung von langfristigen unerwünschten Folgen der TNF-Blockade sind sie wertvoll. Werden TNF-Inhibitoren in üblicher Indikation gegeben, ist die Mortalität im Vergleich

zur konventionellen Therapie mit Methotrexat vermindert [2].

1. Infektionsrisiko

TNF-Blocker kompromittieren die ohnehin durch eine Autoimmunerkrankung reduzierte Infektabwehr, insbesondere bei der Kontrolle von Infektionen, die mit einer Granulombildung einhergehen, wie z. B. der Tuberkulose. Bei RA Patienten in den USA führte der Einsatz von Infliximab zu einem 8-fach höheren Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken, als bei unbehandelten RA-Patienten [3]. Die meisten Tuberkulose-Fälle treten in der frühen Phase der Behandlung auf, im Mittel nach 12 Wochen und in 98% innerhalb der ersten 6 Monate. Zur Reduktion von Infektionen unter Biologica gibt es heute Richtlinien für Screening-Untersuchungen und Verlaufskontrollen. In den vergangenen Jahren gelang auf der Basis der erfolgreichen Genomsequenzierung des *Mycobacterium tuberculosis* die Entwicklung von Tests, die auf dem Nachweis von Interferon-gamma (Interferon-gamma release assay, IGRA) beruhen, welches von T-Lymphozyten sezerniert wird, die im Rahmen einer aktuellen oder früheren Infektion

mit *M. tuberculosis* sensibilisiert wurden. Einheitliche Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen umfassen eine Röntgenthoraxaufnahme, eine sorgfältige Anamnese und die Durchführung eines hochspezifischen Interferon-gamma-Tests. Die Effizienz dieser Untersuchungen und Kontrollen wurden anhand der drastischen Reduktion der Tuberkulosefälle unter der Therapie mit TNF-Antagonisten belegt. Nach anfänglicher Skepsis, die insbesondere durch die erhöhte Inzidenz von Tuberkulosereaktivierungen geschürt wurde, gilt die verantwortungsvolle Anwendung der Biologica gemäss Richtlinien als infektiologisch sicher.

2. Neoplasie-Risiko

Das erhöhte Risiko für Malignome infolge TNF-Blockade wurde durch die Meldung der Food and Drug Administration (FDA) über insgesamt 48 betroffene Kinder und Jugendliche thematisiert. Aus dem 10-Jahres-Intervall 1998–2008 meldete das «FDA Adverse Event Reporting System» 30 mit Etanercept, Infliximab oder Adalimumab behandelte Kinder und Ju-

gendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis, *M. Crohn* und weiteren Grunderkrankungen, die an einem Malignom erkrankt sind. 2009 wurden 18 weitere Fälle gemeldet. Die Malignom-Diagnosen umfassten 17 Non-Hodgkin-Lymphome, 6 Hodgkin-Lymphome, 6 Leukämien, 3 maligne Melanome und weitere solide Tumoren. Bisher handelt es sich um die Beschreibung einer zeitlichen Assoziation, aber ein kausaler Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden. Die Hintergrundinzidenz von hämatologischen und von soliden Tumoren ist schwierig abzuschätzen. Möglicherweise besteht ein höheres Risiko für maligne Erkrankungen allein aufgrund der chronisch entzündlichen Erkrankung. Adulte RA-Patienten haben ein höheres Risiko für maligne Lymphome. Verschiedene Aktivität der Grundkrankheit und allfällige frühere zytotoxische und immunsuppressive Therapien machen es schwierig, endgültig über das Tumorrisiko der Behandlung mit TNF-Inhibitoren zu urteilen. Die Frage, ob Infliximab, Zusatzmedikationen oder die entzündliche Grundkrankheit selber zu einem erhöhten Krebsrisiko führen, wird noch kontrovers diskutiert. Die bishervorliegenden Sicherheitsdaten zeigen in der Erwachsenenmedizin ein

günstiges Risiko-Nutzen-Profil von Anti-TNF-Biologica in der Langzeitanwendung. Limitierend ist die weiterhin begrenzte Beobachtungszeit publizierter Sicherheitsdaten, trotz mehr als 10-jähriger therapeutischer Anwendung dieser Substanzen.

3. TNF-Inhibitoren verringern die entzündungsbedingte kardiovaskuläre Mortalität

Zur Abschätzung von Langzeiteffekten ist die vernetzte Betrachtung der Trias aus rheumatologischer Erkrankung, Entzündung und Arteriosklerose sinnvoll. Entzündliche rheumatische Erkrankungen führen zu einer endothelialen Dysfunktion, die zumindest partiell für die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verantwortlich ist. Therapien mit anhaltender Verbesserung der endothelialen Funktion und Stabilisierung der Plaques sollten die kardiovaskuläre Mortalität verbessern. Aus pathophysiologischer Sicht ist eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität durch TNF-Blocker zu erwarten. Eine schwedische Studie zeigte 2007 eine Senkung der Gesamtmortalität durch den TNF-Inhibitor um 35 % (Hazard ratio 0.65, 95 %

Konfidenzintervall 0.46–0.93), wobei ein Grossteil dieses Effektes auf reduzierte kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen war [4]. Andere Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis die endotheliale Dysfunktion, Gefässsteifigkeit und Insulinsensitivität durch TNF-Inhibitoren verbessert werden kann. TNF-Blockade reduziert auch die Intima-Media-Dicke. Ob diese Verbesserung von Surrogatendpunkten auch die Prognose der Patienten günstig beeinflusst, kann nur mittels grosser randomisierter, kontrollierter Studien geprüft werden, welche im Moment anlaufen.

Die Behandlung der RA mit Biologica ist im Regelfall sicher und wird gut toleriert. Das erhöhte Infektrisiko ist bekannt, und mit den modernen Screening-Programmen vor Therapiebeginn hat sich das Tuberkulose-Risiko unter TNF-Blockade drastisch verkleinert. Ein erhöhtes Risiko für Malignome, inklusive Lymphome und Hautkrebs, wurde in RA-Studien beobachtet, aber der Beitrag der einzelnen Biologica zum Malignitätsrisiko ist noch nicht klar definiert. Die aktuelle Datenlage deutet daraufhin, dass die Vorteile langfristiger Unterdrückung

der Entzündung potentielle infektiologische oder onkologische Risiken der TNF-Blockade-Therapie mehr als aufwiegen. Die Tarifierung für die Lebensversicherung richtet sich nach der Zusatzmortalität der entzündlich-rheumatischen Grundkrankheit. Der Einsatz von Biologica ist im Allgemeinen positiv zu werten.

1. Maradit-Kremers, H., et al., Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(3): p. 722–32.
2. Lunt, M., et al., No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 62(11): p. 3145–53.
3. Wolfe, F., et al., Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(2): p. 372–9.
4. Jacobsson, L.T., et al., Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(5): p. 670–5.