

Jens Klotsche^{1,2}, Ariane Klein³, Martina Niewerth¹, Gerd Ganser⁴, Peer Aries⁵, Marisa Walther⁶, Johannes-Peter Haas⁷, Gernot Keyser⁸, Gerd Horneff³, Kirsten Minden^{1,2}

¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie; ² Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³ Asklepios Kinderklinik, Sankt Augustin; ⁴ St. Josef Stift, Sendenhorst; ⁵ Internistisch-Rheumatologische Praxis, Hamburg; ⁶ Endokrinologikum Berlin, Berlin; ⁷ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen; ⁸ Universitätsklinikum Halle, Rheumazentrum, Halle

Hintergrund

Etanercept ist das in der Kinderrheumatologie am häufigsten eingesetzte Biologikum bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Die Kinder und Jugendlichen werden oft über einen längeren Zeitraum, manche Patienten bis in das Erwachsenenalter, mit Etanercept behandelt. Eine Beurteilung der Therapiesicherheit in der langfristigen Anwendung auf Grundlage der publizierten Daten ist bisher nur eingeschränkt möglich.

Das Ziel dieser Untersuchung war, das Auftreten von neuen immunvermittelten Erkrankungen und malignen Erkrankungen unter Medikamentenexposition mit Etanercept zu analysieren.

Methodik

Für diese Analyse wurden Patienten mit einer meist polyartikulären JIA berücksichtigt, die in das Biologika-Kinder-Register BiKeR eingeschlossen und vor dem 30.05.2000 (am Stichtag älter als 18 Jahre) geboren wurden. Im Follow-up Register JuMBO werden diese Patienten im Erwachsenenalter weiter beobachtet. Immunvermittelte Erkrankungen wurden durch die MedDRA HLG (high level group term) „Autoimmune Disorders“ und „Immune Disorders“ identifiziert. Eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung (UAW) oder schwerwiegende (s)UAW wurde Etanercept zugeordnet, falls diese unter Therapie auftrat oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Etanercept. Die Inzidenz maligner Erkrankungen wurde mit dem sogenannten „jemals exponiert“ Ansatz bewertet. Raten für das Auftreten der betrachteten Ereignisse wurden pro 100 Jahre Medikamentenexposition berechnet.

Ergebnisse

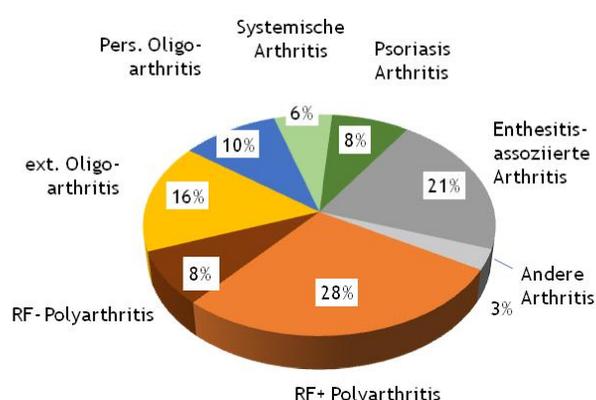
1. Patientenmerkmale

Im BiKeR Register wurden bisher insgesamt 4546 Patienten mit einer JIA eingeschlossen, 2584 Patienten waren ≥ 18 Jahre. Von diesen wurden 1765 (68%) Patienten berücksichtigt, die jemals im Krankheitsverlauf mit Etanercept behandelt wurden (mittlere Expositionsdauer 4,2 Jahre, 6726 Expositionsjahre (EJ)), 518 Patienten wurden für mindestens 5 Jahre durchgängig mit Etanercept behandelt (4534 EJ).

Patientenmerkmale zur letzten Visite (N=1.765)

Mädchen, %	67
Alter in Jahren, MW	23,7
Erkrankungsdauer in Jahren, MW	14,9
Mittlere Anzahl DMARDs im Krankheitsverlauf, MW	3,1
Mittlere Anzahl bDMARDs im Krankheitsverlauf, MW	2,3
Aktuell unter DMARD Therapie, %	73

JIA Kategorien:



2. Inzidente Immun-vermittelte Erkrankungen

Insgesamt wurden 124 Autoimmunereignisse (HLGT „Autoimmune Disorders“; 1,84/100EJ bei 102 (58%) Patienten) und 7 Immunvermittelte Erkrankungen (HLGT „Immune Disorders“; 0,10/100EJ bei 7 (0,4%) Patienten) gemeldet. Diese traten im Mittel 10,2 Jahre nach JIA Beginn und 6,8 Jahre nach Therapiestart mit Etanercept auf.

	Jemals mit ETA exponiert 6.726 EJ	ETA Exposition ≥ 5 Jahre 4.534 EJ
	Ereignisse (Rate / 100 EJ)	Ereignisse (Rate / 100 EJ)
Uveitis	21 (0,31)	13 (0,29)
Entzündliche Darmerkrankungen	19 (0,28)	11 (0,24)
Demyelinisierende Erkrankung	3 (0,04)	2 (0,04)
Autoimmun Hepatitis	1 (0,01)	1 (0,02)
Thyreoiditis	1 (0,01)	1 (0,02)
Enzephalitis	1 (0,01)	0 (0,00)
Makrophagen Aktivierungssyndrom	1 (0,01)	0 (0,00)
Vaskulitis	2 (0,03)	2 (0,04)
Psoriasis	4 (0,06)	3 (0,07)
Erythema nodosum	1 (0,01)	1 (0,02)

3. Maligne Erkrankungen

Es wurden 11 Malignome (0,10 Ereignisse/100 Beobachtungsjahre) bei jemals mit Etanercept behandelten Patienten gemeldet. Das mittlere Alter bei der Diagnose lag bei 20,3 Jahren. Vier Malignome traten in der Kindheit und im Jugendalter auf, 7 im jungen Erwachsenenalter. Das Auftreten der Malignome lag im Mittel

- 12,1 Jahre nach JIA Beginn
- 10,4 Jahre nach Beginn der ersten DMARD Therapie
- 7,5 Jahre nach Beginn der ersten Biologika Therapie.

Die Patienten mit einer malignen Erkrankung waren im Krankheitsverlauf mit weiteren bDMARDs, csDMARDs, NSAR und Prednisolon exponiert.

Schlussfolgerung

Diese Untersuchung nimmt erstmalig die Autoimmunereignisse in der Langzeitanwendung von Etanercept bei JIA in den Blick. Diese Studie zeigt die Notwendigkeit der langfristigen prospektiven Beobachtung von mit DMARDs behandelten Patienten bis in das junge Erwachsenenalter, gerade im Hinblick auf maligne Erkrankungen und deren lange Latenzzeit.

Funding: BiKeR wird durch ein unconditional grant der Firmen Pfizer Inc.; AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG; Chugai Pharma Marketing Ltd. und ROCHE Pharma AG; Novartis Pharma GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH gefördert, JuMBO durch ein unconditional grant der Firmen Pfizer Inc.; AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und ROCHE Pharma AG.