

Z Rheumatol 2009 · 68:162–164  
 DOI 10.1007/s00393-008-0426-y  
 Online publiziert: 14. Februar 2009  
 © Springer Medizin Verlag 2009

**Redaktion**

W.L. Gross, Lübeck/Bad Bramstedt  
 F. Moosig, Lübeck/Bad Bramstedt

T. Hospach<sup>1</sup> · J.P. Haas<sup>2</sup> · H.I. Huppertz<sup>3</sup> · R. Keitzer<sup>4</sup> · H. Michels<sup>5</sup> · R. Trauzeddl<sup>6</sup> · D. Föll<sup>7</sup> · G. Dannecker<sup>1</sup> · G. Horneff<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Olgahospital-Kinderklinik, Stuttgart · <sup>2</sup> Universitätskinderklinik, Greifswald · <sup>3</sup> Prof. Hess Kinderklinik, Bremen · <sup>4</sup> Charité, Berlin · <sup>5</sup> Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen · <sup>6</sup> Helios Klinikum Berlin-Buch · <sup>7</sup> Universitätskinderklinik, Münster · <sup>8</sup> Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin

## Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie zur Meldung der US-Food and Drug Administration (FDA) über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten

Im Juni 2008 veröffentlichte die FDA eine Meldung, wonach etwa 30 mit verschiedenen Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-)α-Blockern (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab) behandelte Kinder und Jugendliche über einen Meldezeitraum von 10 Jahren an einem Malignom erkrankt sind. Bei den Grunderkrankungen handelt es sich um juvenile idiopathische Arthritiden, entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis sowie andere entzündliche Erkrankungen. Alle Patienten wurden vor dem 18. Lebensjahr mit TNF-α-Blockern, teilweise auch mit Methotrexat, Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Die Tumoren waren zu 50% Lymphome, Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome, Leukämien, Melanome und solide Tumoren ([http://www.fda.gov/Cder/drug/early\\_comm/TNF\\_blockers.htm](http://www.fda.gov/Cder/drug/early_comm/TNF_blockers.htm): „Early communication about ongoing safety review of tumor necrosis factor blockers“).

Die Schwierigkeit, einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit TNF-α-Blockern und einem Malignom im Kindesalter nachzuweisen, ergibt sich zwangsläufig aus dem statistischen Dilemma, seltene Ereignisse valide zu erfassen. Epidemiologische Unter-

suchungen für diese Altersgruppe liegen nicht vor und wären in der jetzigen Situation mit vergleichsweise noch kurzen Beobachtungszeiten wenig aussagekräftig, da naturgemäß das Potenzial einer kancerogenen Noxe erst nach Jahren bis Jahrzehnten annähernd eingeschätzt werden kann. So würde auch das Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms nicht nach einjähriger Zigarettenrauchexposition beurteilt [2].

Für das Erwachsenenalter wurde die Frage eines erhöhten Malignomrisikos unter TNF-α-Blockern in vielen Studien untersucht; dabei waren die Ergebnisse widersprüchlich [2, 6]. Eindeutig konnte in verschiedenen Studien ein erhöhtes Risiko für Malignome durch den anhaltend hohen Entzündungsprozess im Rahmen der Grunderkrankung nachgewiesen werden [5]. Einige Autoren berichteten über eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen [8, 12], Melanomen und Nicht-Melanomhautkrebs [4, 23] sowie generell für Malignome bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [6]. Bei anderen Untersuchungen ließ sich dieser Zusammenhang nicht bzw. nicht für alle Malignomarten nachweisen [1, 3, 10, 17, 19, 20, 21].

Für die TNF-α-Antikörper Infliximab sowie Adalimumab sind „Rote Handbriefe“ publiziert: Bei 8 mit Infliximab behandelten Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen mit einem M. Crohn traten hepato-splenale T-Zell-Lymphome auf, die zumeist tödlich verliefen. Alle diese Patienten waren zusätzlich mit Azathioprin und/oder 6-Mercaptopurin behandelt. Für Adalimumab wurden 3 Patienten mit dieser Konstellation gemeldet ([http://www.pei.de/nn\\_289900/DE/infos/fachkreise/pharmakovigilanz/rote-hand-briefe/rhb-node.html](http://www.pei.de/nn_289900/DE/infos/fachkreise/pharmakovigilanz/rote-hand-briefe/rhb-node.html)). Unter Etanercept ist ein Auftreten eines hepato-splenalen T-Zell-Lymphoms bislang nicht beschrieben.

■ **Für Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), die mit TNF-α-Blockern behandelt wurden, liegen wenige Daten vor.**

Im weltweit größten Register mit über 1000 dokumentierten Patienten [14] sind 3 Kinder und Jugendliche dokumentiert, bei denen nach Anti-TNF-Exposition ein Malignom diagnostiziert wurde. Bei einem 16-jährigen Jungen mit einer JIA, Subtyp Enthesitis-assoziierte Arthritis,

wurde 3 Wochen nach Therapiebeginn ein Keimzelltumor diagnostiziert. Bei einem 18-jährigen Patienten mit einer JIA, Subtyp Enthesitis-assoziierte Arthritis, wurde 10 Monate nach Beginn der Therapie ein Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen. Bei einem 14-jährigen Jungen mit einer seronegativen Polyarthritits trat 12 Jahre nach Erkrankungsbeginn ein Non-Hodgkin Lymphom auf, nachdem er über nahezu 7 Jahre mit TNF- $\alpha$ -Blockern behandelt wurde. Dieser Junge wurde bereits vor der Therapie mit Etanercept über viele Jahre mit mehreren Immunsuppressiva behandelt (Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin) und erhielt diese auch in Kombination mit Etanercept. Für 4 Monate wurde der Patient auch mit Adalimumab behandelt. Darüber hinaus ist ein weiterer mit Etanercept behandelter JIA-Patient aus Italien bekannt, bei dem ein Schilddrüsenkarzinom auftrat.

Im August 2008 wurde über 4 mit TNF- $\alpha$ -Blockern (u. a. auch Etanercept) behandelte JIA-Patienten berichtet, die an einem M. Hodgkin erkrankten [15, 24]. Zum aktuellen Zeitpunkt ist nicht ersichtlich, ob diese Patienten bereits in der FDA-Meldung erfasst sind. Bei diesen Patienten bestand eine seronegative (n=2) oder seropositive (n=1) Polyarthritits bzw. eine systemische JIA (n=1). Alle waren über viele Jahre schwer erkrankt und einer Vielzahl von Medikamenten exponiert.

In einer unlängst publizierten Studie zur Effektivität und Sicherheit von Etanercept bei 58 JIA-Patienten trat über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren bei keinem Patient ein Malignom auf [16]. Im holländischen TNF-Therapie-Register findet sich unter 146 Patienten ebenfalls kein Malignompatient [18]. In einem Review über 11 Studien, in dem insgesamt 519 JIA-Patienten mit Etanercept zusammengestellt wurden, fand sich kein Malignom [11].

Ein Vergleich mit der Inzidenz für Malignome bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ist schwierig, da diese Daten nur bis zum 15. Lebensjahr erfasst sind. Hiernach erkrankten 14,7/100.000 Kinder und Jugendliche im Alter von bis zu 15 Jahren jährlich an einem Malignom. Dies entspricht einer Häufigkeit von 0,0147/100 Patientenjahre (<http://www.kinderkrebsregister.de>). Für die

3 im Register aufgetretenen Fälle würde sich rein rechnerisch bei 1950 Patientenjahren unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern eine Inzidenz von 0,15/100 Patientenjahren ergeben. Im Rahmen einer Internetkorrespondenz versuchten die amerikanischen Kollegen eine ungefähre Risikoschätzung vorzunehmen (ped-rhe-list-admin@mailman1.cis.McMaster.CA). Dabei wurde ein Erkrankungsrisiko für Malignome von 1:7000 für Kinder und Jugendliche <18 Jahren pro Jahr zugrunde gelegt. Das würde bedeuten, dass bei 30 der FDA über einen Zeitraum von 10 Jahren gemeldeten Patienten 210.000 Kinder und Jugendliche in den USA mit TNF- $\alpha$ -Blockern behandelt sein müssten, wenn das Risiko äquivalent der üblichen Population verteilt sein sollte.

### Derzeit kann kein Zusammenhang zwischen vereinzelt aufgetretenen Malignomfällen und der Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Blockern hergestellt werden

Diese vordergründig nahe liegenden Vergleiche sind allerdings aus statistischen Gründen problematisch, da die Zahl der Anti-TNF-exponierten Kinder und Jugendlichen in den USA nicht bekannt ist. Weiterhin ist zu bedenken, dass sich die FDA-Warnmeldung auf verschiedene TNF- $\alpha$ -Blocker und verschiedene Grunderkrankungen bezieht und somit keine spezifischen Aussagen zum einzelnen Medikament und/oder der Grunderkrankung möglich sind. Ein Vergleich mit den Daten zur Inzidenz von Malignomen für Deutschland ist nicht zulässig, da 2 der 3 erkrankten Jugendlichen älter als 15 Jahre sind und sich somit außerhalb des erhobenen Altersspektrums befinden. Dies ist insbesondere aufgrund der bekannten Altersabhängigkeit der Tumoren im Kindes- und Jugendalter zu berücksichtigen. Die bei einem Patienten sehr kurze Expositionszeit von 3 Wochen macht einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich. Die meisten Patienten wurden wegen einer hohen Entzündungsaktivität verschiedenen Medikamente exponiert, sodass der potenziell kanzerogene Effekt einzelner Substanzen und insbesonde-

re der TNF- $\alpha$ -Blocker zum jetzigen Zeitpunkt nicht abzuschätzen ist. Nicht zuletzt ist auch an die Möglichkeit zu denken, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnose „JIA“ ein Malignom bestand. Dieser Thematik der Malignom-maskierenden Arthritis widmen sich verschiedene Arbeiten [7, 9, 13, 22].

Als Fazit ist festzustellen, dass aufgrund der nicht bekannten Inzidenz maligner Erkrankungen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung und der inflammatorischen Aktivität sowie einer Vielzahl möglicher Einflussfaktoren und dem spärlichen Vorhandensein von Langzeitdaten zum jetzigen Zeitpunkt kein monokausaler Zusammenhang zwischen vereinzelt aufgetretenen Malignomfällen im Kindes- und Jugendalter und einer Behandlung mit Etanercept und anderen TNF- $\alpha$ -Blockern herzustellen ist. Selbstverständlich kann ein permissiv-additiver Effekt auch nicht ausgeschlossen werden. Die Daten von erwachsenen Patienten können nicht herangezogen werden, da sowohl Spektrum und Frequenz von Malignomen als auch die Biologie der beiden Grunderkrankungen, rheumatoide Arthritis und JIA, unterschiedlich sind. Für eine realistische Beurteilung von Etanercept und möglichen Malignomen ist es in der Zukunft wichtig, dass die Patienten wachsam und langfristig betreut werden, sowohl durch Kinder- und Jugendrheumatologen als auch im Verlauf durch internistische Rheumatologen. Nebenwirkungen oder assoziierte Erkrankungen sollen an das Etanercept-Register gemeldet werden. Zur Erfassung von langfristigen Verläufen wurde erst unlängst das JUMBO- („Juvenile Arthritis Methotrexat/Biologics long-term Outcome“-) Melderegister am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin ins Leben gerufen.

### Fazit für die Praxis

**Bis weitere aufschlussreichere Daten vorliegen, ist es notwendig, die Therapieindikation mit TNF- $\alpha$ -Blockern mit Sorgfalt zu stellen. Der Hinweis auf diese möglicherweise zufällige Assoziation sollte in die Elternaufklärung integriert werden. Gleichwohl ist es aber auch ärzt-**

liche Pflicht, die Eltern und Patienten beim jetzigen Kenntnisstand keinen unnötigen Sorgen und Ängsten auszusetzen oder das Spektrum notwendiger und effektiver Behandlungsoptionen einzuschränken.

Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie wird in regelmäßigen Abständen eine kritische Neubewertung vornehmen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. G. Horneff**

Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin  
Arnold-Janssen Str. 29, 53757 Sankt Augustin  
G.Horneff@Asklepios.com

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Forschungsförderung durch Wyeth, Abbott-Pharma.

### Literatur

- Alonso-Ruiz A, Pijoan JI et al (2008) Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 9:52
- Askling J, Bongartz T (2008) Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 20:334–339
- Askling J, Baecklund E et al (2008) Anti-TNF therapy in RA and risk of malignant lymphomas relative risks and time-trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print, May 8]
- Askling J, Foreo C M et al (2005) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 64:1421–1426
- Baecklund E, Iliadou A et al (2006) Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:692–701
- Bongartz T, Sutton A J et al (2006) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 295:2275–2285
- Bielack S (2007) Leukämien und maligne Knochentumoren. In: Wagner N, Dannecker G (Hrsg) *Pädiatrische Rheumatologie*, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Brown S L, Greene M H et al (2002) Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 46:3151–3158
- Cabral DA, Tucker LB (1999) Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 134:53–57
- Carmona L, Descalzo MA et al (2007) All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 66:880–885
- Gartlehner G, Hansen R A et al (2008) Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 27:67–76
- Geborek P, Bladstrom A et al (2005) Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 64:699–703
- Goncalves M, Terreri MTRA, Barbosa CMPL et al (2005) Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J* 123:21–23
- Horneff G, De Bock F et al (2008) Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print, April 15]
- Imundo L (2008) Hodgkin's lymphoma associated with anti-TNF use in juvenile idiopathic arthritis: Supplemental case report. *J Rheumatol* 35:1681
- Lovell DJ, Reiff A et al (2008) Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1496–1504
- Moreland LW, Weinblatt ME et al (2006) Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 33:854–861
- Prince FH, Twilt M et al (2008) Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print, April 15]
- Schiff MH, Burmester GR et al (2006) Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:889–894
- Schiff M, Keiserman M et al (2008) Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: A phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67:1096–1103
- Setoguchi S, Solomon DH et al (2006) Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:2757–2764
- Trapani S, Grisolia F, Simonini G et al (2000) Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 29:348–359
- Wolfe F, Michaud K (2007) Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 56:2886–2895
- Yildirim-Toruner C, Kimura Y et al (2008) Hodgkin's lymphoma and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 35:1680–1681

## Funktionsmechanismus von Neurotransmitter-Rezeptoren

### Strukturanalyse zeigt wie sich Ionenkanäle öffnen

Neurotransmitter-Rezeptoren gehören zur Gruppe der Ionenkanäle, die den Ionenfluss durch die Zellmembran regulieren und somit die elektrische Aktivität in Nervenzellen steuern. Die Öffnung dieser Kanäle muss präzise kontrolliert werden, damit Zellen die richtigen Signale erhalten. Forscher des Biochemischen Instituts der Universität Zürich gelang es nun, die Struktur solcher Ionenkanäle in geöffnetem und geschlossenem Zustand zu erfassen.

Die Strukturen und Funktionsmechanismen von Neurotransmitter-Rezeptoren und deren bakteriellen Verwandten sind größtenteils konserviert. Die Forscher machten sich dies zu Nutze und untersuchten die Strukturen verschiedener bakterieller Ionenkanäle. Eine Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass ein solcher Ionenkanal aus fünf identische Elemente besteht, die sich bei der Öffnung des Kanals als Einheit bewegen. Alle Untereinheiten folgen der gleichen Bewegung, was dazu führt, dass sich der Kanal ähnlich einer aufblühenden Knospe öffnet. Im Falle von Neurotransmitter-Rezeptoren wie z.B. der Acetylcholin- oder der GABA-Rezeptor wird dieser Prozess durch Bindung eines Neurotransmittermoleküls ausgelöst.

Die nun erfassten Strukturen geben nicht nur Einblick in den Mechanismus der Ionenkanäle, sondern bilden eine weitere Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente von Nerven- und Muskelkrankheiten, die mit Fehlfunktionen solcher Rezeptoren zusammenhängen.

Literatur: Hilf RJC, Dutzler R (2008) Structure of a potentially open state of a proton-activated pentameric ligand-gated ion channel. *Nature*, doi:10.1038/nature07461

*Quelle:*  
**Biochemisches Institut,  
Universität Zürich**