

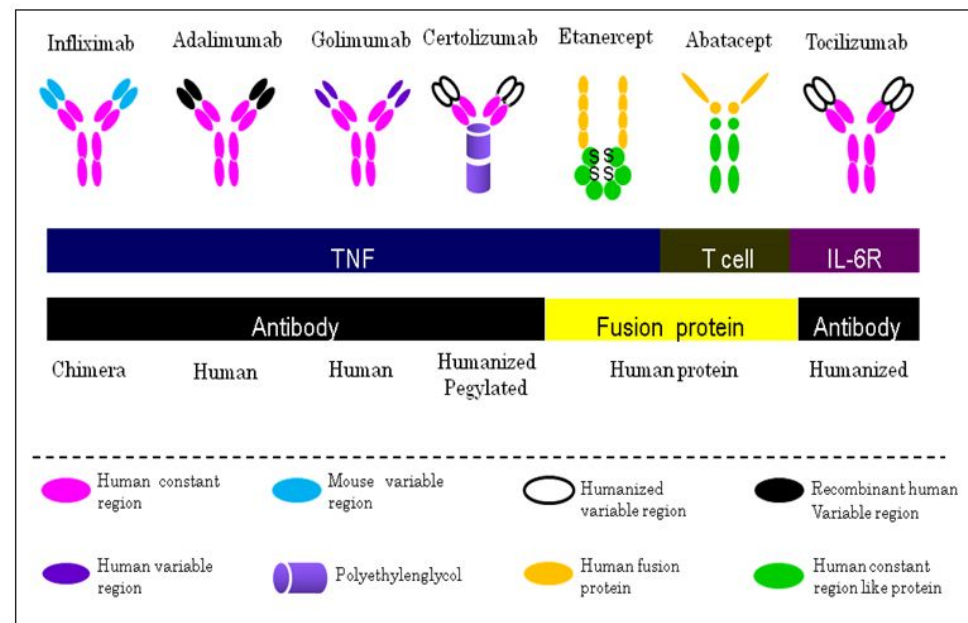
Unerwünschte Wirkungen der Biologika in der Rheumatologie

Dr. med. Carmen-Marina (Carina) Mihai

OÄ Rheumatologie

Klinik für Rheumatologie, USZ

Rheuma Workshop 23.09.2021



Disclosures

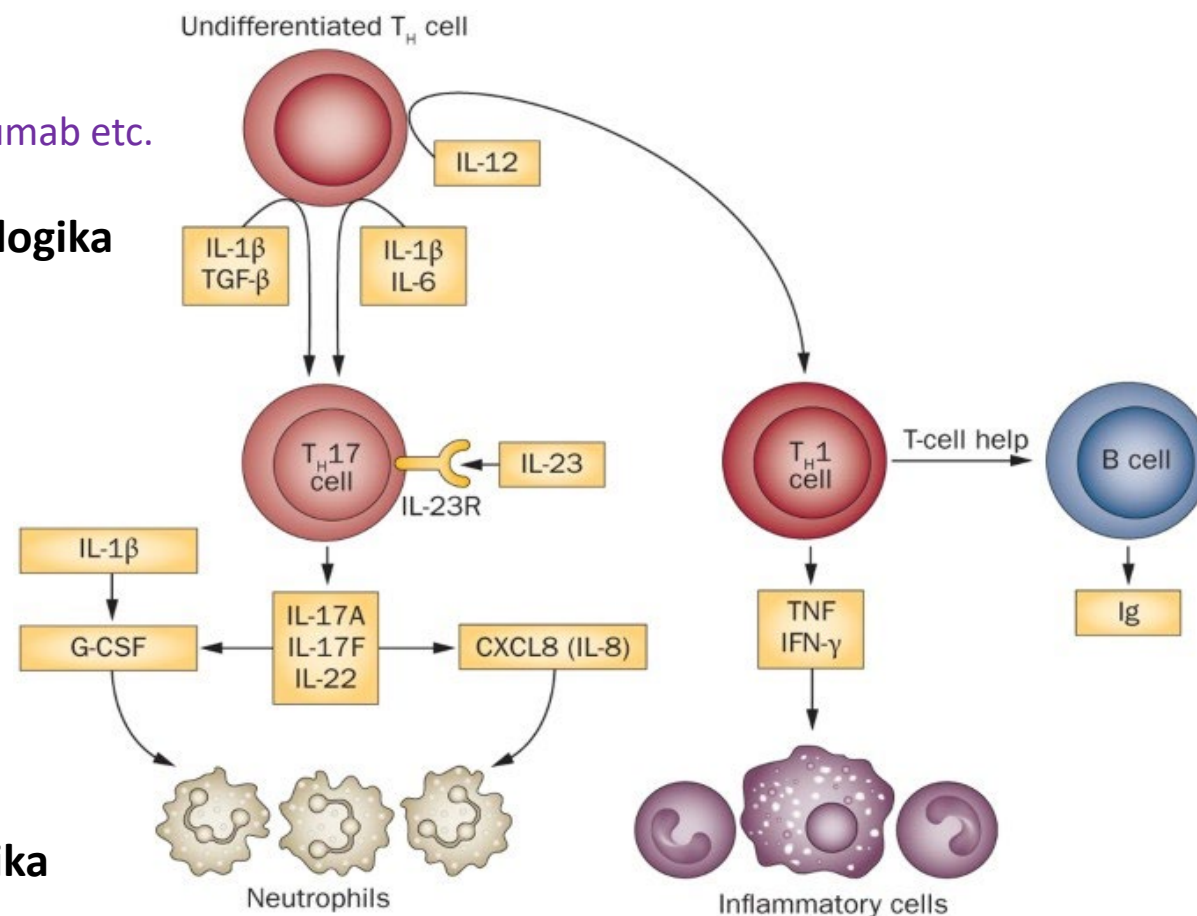
- Actelion/Jansen, Boehringer Ingelheim, MED Talks Switzerland, Mepha, Roche

Biologika in der Rheumatologie

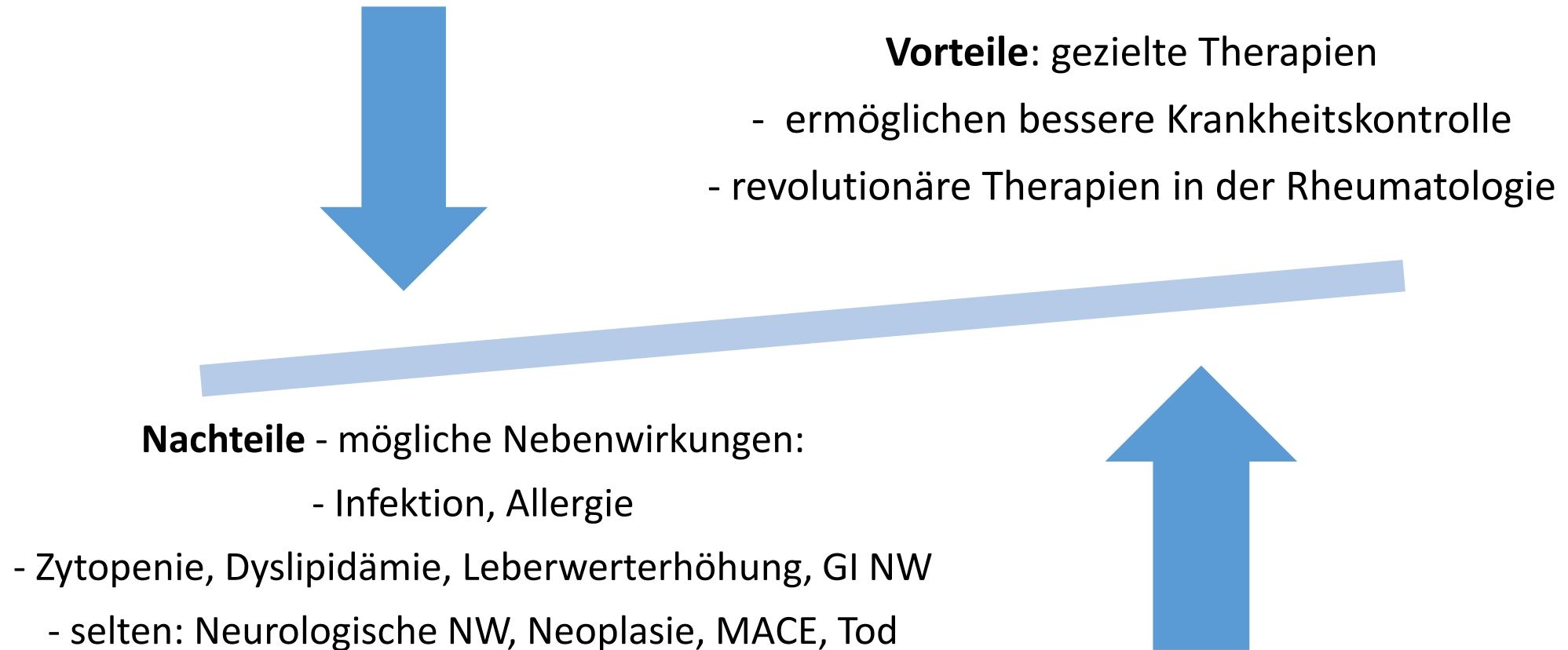
- TNF α -Inhibitoren
 - monoklonale Ak: Infliximab, Adalimumab, Golimumab etc.
 - TNF α -R Blocker: Etanercept
- IL-6 Inhibitoren
 - Anti-IL-6R Ak: Tocilizumab, Sarilumab
- IL-17 Inhibitoren:
 - Anti-IL-17A Ak Secukinumab, Ixekizumab
- IL-12/IL-23
 - Anti-IL12/IL-23 Ak Ustekinumab
- IL-1 Inhibitoren
 - Anti-IL-1R Anakinra, anti-ILb Canakinumab
- Hemmer der T-Zell-Aktivierung
 - CD80/86-Blocker Abatacept
- Anti-CD20:
 - Rituximab

Anti-Interleukin Biologika

Antizelluläre Biologika



Biologika – warum sind sie wichtig?



Biologika – unerwünschte Wirkungen / NW





1. Infektion
 - inkl. schwere Infektion, TB, opportunistische Infektion, HBV-Reaktivierung
2. Allergie
3. Neoplasie (?)
4. Intestinale NW
5. Kardiovaskuläre NW / MACE (?)
6. Neurologische NW (selten!)
7. Labor-NW: Zytopenien, Transaminasen-Erhöhung etc.
8. Covid-19?

Biologika – NW: systematische Literaturübersicht

Rheumatoid arthritis

CLINICAL SCIENCE

Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

Alexandre Sepriano ^{1,2} Andreas Kerschbaumer ³ Josef S Smolen,^{3,4}
Désirée van der Heijde ¹ Maxime Dougados,^{5,6} Ronald van Vollenhoven,⁷
Iain B McInnes,⁸ Johannes W Bijlsma,⁹ Gerd R Burmester,¹⁰ Maarten de Wit ¹¹,
Louise Falzon,¹² Robert Landewé^{13,14}

Sepriano et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:760–770.

Biologika – NW: systematische Literaturrecherche

- Suche in MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL Register of Clinical Trials
 - Publikationen bis März 2019
 - 60 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) + langfristige Erweiterungen (LTEs)
 - 42 Beobachtungsstudien: Kohortenstudien oder Register >30 Fällen, kontrolliert
- Anakinra
- Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol
- Rituximab, Abatacept
- Tocilizumab, Sarilumab, Sirukumab, Olokizumab
- Ixekizumab
- Ustekinumab, Guselkumab

Sepriano A. et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:760–770.

Biologika – NW: Infektion

- erhöhtes Risiko für **schwere Infektionen (SI)**¹:
 - TNFi (adjustierte Inzidenz, aIRR 3.1)
 - Nicht-TNFi (aIRR 3.9)vs. csDMARDs
- keine grossen Unterschiede zwischen
 - ✓ Rituximab vs. TNFi
 - ✓ Tocilizumab vs. TNFi
- **Abatacept: geringeres Risiko vs. Tofacitinib**²
- Sepsis als Komplikation einer SI geringer bei bDMARDs vs. csDMARDs!³



¹Sepriano A. et al. *Ann Rheum Dis* 2020.

²Curtis JR et al. *Ann Rheum Dis* 2016.

³Richter A. et al. *Ann Rheum Dis* 2016

Biologika – NW: Tuberkulose



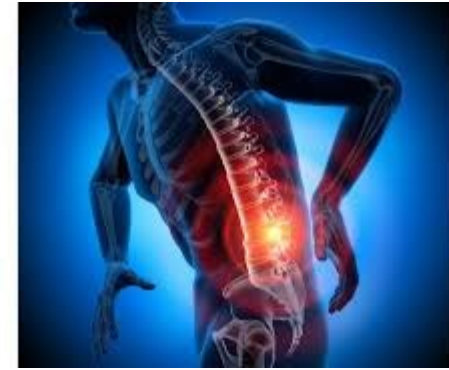
- erhöhtes TB-Risiko bei monoklonalen Ak-TNFi vs. Etanercept aOR 2.5^{1,2}
- Beispiel: unizentrische Studie, 550 Patienten unter TNFi³
 - inzidente TB-Fälle: 20/433 MAK-TNFi und 0/117 Etanercept
 - TB-Reaktivierung 5/20 (< 1j Therapiedauer), 15/20 a.e. Neuinfektion
- Rituximab: geringeres TB-Risiko vs. TNFi HR 0.16⁴
- Bei anderen non-TNFi ist das TB-Risiko weniger untersucht worden

¹Lim CH et al. *PLoS One* 2017; ²Cho et al. *Semin Arthritis Rheum* 2017;

³Soare A. ...Mihai C. *Clin Rheumatol.* 2018; ⁴Rutherford AI et al. *Rheumatology* 2018

Fallbeispiel

Patient, 38 Jahre alt



- Ankylosierende Spondylitis
 - Mit lediglich axialem Befall, HLA B27+, BASDAI >6
 - Unter NSAR hochdosiert ungenügende Ansprache, erhöhte humorale Entzündung
 - Beginn mit Adalimumab
 - Mantoux-Test negativ vor Therapiebeginn
 - Röntgen Thorax unauffällig
 - 6 Monate später: Subfebrilität, Unwohlsein, zunehmender Reizhusten
 - Raucher 30PY, ansonsten keine CV Risikofaktoren
- NW?

Abstimmung über MOVO.CH

Token:

PA BU LY QE

Try again!

Kennen Sie movo.ch?

1. ja
2. nein
3. weiss nicht

Was hat der Patient?

1. Lungenoedem?
2. Interstitielle Lungenerkrankung bei AS?
3. Tuberkulose?
4. Aspergillose?
5. Bronchiolitis?



Was tun bei latenter TB?

Diagnose der LTB: IGRA (Interferon gamma-releasing assay) – QuantiFERON Test

- Mantoux Test: geringere Spezifität; cut-off sollte 5mm sein
- Vorsicht bei Migrationshintergrund (Risiko erhöht: Afrika, Asien, Ost-Europa...)

Prophylaxe:

- Isoniazid mono 9 Monate / Isoniasid + Rifampicin Kombi 3 Monate
 - Cave Multiresistenz!
- Beginn mit Biologikum (TNFi, IL-6i) nach 1-2 Monaten ab Beginn der Prophylaxe
- ABA, RTX: kein erhöhtes Risiko auf TB-Reaktivierung

Biologika – NW: opportunistische Infektionen

- Allgemeine opportunistische Infektionen
 - Rituximab gleich wie TNFi¹
 - Tocilizumab gleich wie TNFi²
- **Pneumocystis jirovecii**
 - Rituximab > TNFi, aHR 3.2¹
- Herpes Zoster:
 - keine Unterschiede ABA vs. TNFi, TCZ vs. TNFi, ABA vs. RTX³
 - ABA < Tofacitinib aHR 0.5³
- ABA bevorzugt vs. andere Biologika bei Patienten mit non-TB mycobakterieller Lungenerkrankung⁴



¹Rutherford AI et al. *Rheumatology* 2018; ²Pawar et al *Ann Rheum Dis* 2019; ³ Curtis et al. *Ann Rheum Dis* 2016

⁴Fraenkel L et al. 2021 ACR Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2021; 73: 924–939

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Liana Fraenkel,¹  Joan M. Bathon,² Bryant R. England,³  E. William St.Clair,⁴ Thurayya Arayssi,⁵ Kristine Carandang,⁶  Kevin D. Deane,⁷  Mark Genovese,⁸  Kent Kwas Huston,⁹ Gail Kerr,¹⁰ Joel Kremer,¹¹  Mary C. Nakamura,¹² Linda A. Russell,¹³ Jasvinder A. Singh,¹⁴  Benjamin J. Smith,¹⁵  Jeffrey A. Sparks,¹⁶  Shilpa Venkatachalam,¹⁷ Michael E. Weinblatt,¹⁶ Mounir Al-Gibbawi,¹⁸ Joshua F. Baker,¹⁹  Kamil E. Barbour,²⁰  Jennifer L. Barton,²¹ Laura Cappelli,²²  Fatimah Chamseddine,¹⁸ Michael George,²³  Sindhu R. Johnson,²⁴  Lara Kahale,¹⁸ Basil S. Karam,¹⁸ Assem M. Khamis,¹⁸  Iris Navarro-Millán,²⁵  Reza Mirza,²⁶ Pascale Schwab,²¹ Namrata Singh,²⁷ Marat Turgunbaev,²⁸ Amy S. Turner,²⁸  Sally Yaacoub,¹⁸  and Elie A. Akl¹⁸

Was tun bei St. n. Hepatitis/chronischer Hepatitis B?

Vorabklärungen: HBsAg, anti-HBs Ak, anti-HBc Ak

✓ OK falls HBs Ag - und anti-HBc Ak -

➤ falls **anti-HBc Ak+**: **Viruslast (HBV DNA) testen**

Viruslast + = replikative Hepatitis, dringend antivirale Therapie

Viruslast - = je nach Therapie:

Prophylaxe:

- RTX: dringend prophylaktische antivirale Therapie, **unabhängig vom HBsAg-Status**

- TNFi, IL-6i, ABA:

- **HBs Ag+ : besser Prophylaxe als Überwachung** (auch falls Viruslast negativ)

- HBs Ag- : Überwachung mit Viruslast alle 3 Monate

Fraenkel L et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2021; 73: 924–939

Biologika – NW: Allergie

- Anafilaktische Reaktionen häufiger bei chimärischen Ak
 - Infliximab, Rituximab
- Prämedikation:
 - Methylprednisolon 25-125mg oder Hydrocortison 100-200mg i.v.
 - Antihistaminika
 - Unterschiedliche Protokollen

Hansel T. Et al. *Nat Rev Drug Discov* **9**, 325–338

Fallbeispiel

Patientin, 49 Jahre alt

- Kutan diffuse systemischen Sklerose
 - Interstitielle Lungenerkrankung
 - Myositis
- Atopische Diathese, IgE erhöht, Metamizol-Allergie

Therapie: St. n. MMF (nicht vertragen), Rituximab 1. Zyklus

NW 2.ter Zyklus Rituximab: nach 1h Infusion Engegefühl im Rachen

- Keine Hautrötung, kein Pruritus, kein Agioedem, kein Schweissausbruch, BD 95/57mmHg, nicht tahykard, kein Giemen
- Antihistaminikum Clemastin 1Amp i.v. , Methylprednisolon 100mg i.v. Abwarten ca 1h.
- 30 Min später aufgrund ausgeprägter Schlaptheit und persistierenden Enggefühl STOPP
- Überwachung im BHZ bis 16:00. Allergie-Kit mitgegeben.
- **Beurteilung: mögliche allergische NW, Rituximab STOPP**



Was würden Sie tun?

1. Nie wieder RTX
2. Falls andere Basistherapien scheitern, RTX nochmals erwägen
3. Ich weiss nicht, muss noch überlegen

Erfolgreiche Wiedererwägung mit RTX nach Anaphylaxie

- **St. n. Anaphylaxie auf RTX 09/2012:**

- Hitzegefühl, Unwohlsein, Kribbeln der Hände
- nach Infusionstopp im Verlauf Urtikaria, leichter BD Abfall bis Syst 90mm Hg mit Tachykardie, leichter Atemnot (nicht spatischer Auskultationsbefund) und Schwellung des Halses

- **12/2017 Wiedererwägung**

- Prämedikation: 125 mg Methylprednisolon + Tavegyl 2mg i.v. + NaCl 0,9% 500ml
- Prick-Test negativ nach 15min
- Infusion 1000mg RTX: 1ml, 30 min Pause, 10ml, 30 min Pause, dann Infusion gemäss regulärem Schema =>OK!!!

Biologika – NW: Neoplasie

- **kein erhöhtes Risiko für Malignome** (ausser non-Melanoma Hautkrebs, NMSC)¹
 - vs. allgemeine Bevölkerung.
 - vs. csDMARDs
 - **einschliesslich bei Patienten mit Vorgeschichte von Krebs**
 - Kein Unterschied TNFi vs. non-TNFi
- **NMSC**: grosse Metaanalyse (6 Studien, > 123.000 Patienten)²
 - **Leicht erhöhtes Risiko für NMSC bei TNFi > csDMARDs** RR 1.28
- ARTIS Register (Schweden) bzgl. **NMSC**³: **ABA > csDMARDs** RR 2.2
 - keine Unterschiede vs. andere Biologika und csDMARDs

¹Sepriano A. et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:760–770. ²Wang JL et al. *Clin Rheumatol* 2020; 39:769-78.

³Wadström H et al. *JAMA Intern Med* 2017;177:1605–12.

Biologika – NW: Neoplasie

- Grosse Studie (2002-2014) in 431 RA-Patienten mit soliden Tumoren¹
MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
 - 320 keine bDMARDs / 51 begannen bDMARDs nach der Krebsdiagnose
 - 60 bDMARDs vor/zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose
 - alle Patienten, die bDMARDs vor der Krebsdiagnose erhielten, führten diese nachher fort!
 - Biologika vs. keine Biologika: kein Unterschied bzgl. Gesamtüberleben
- Grosse Metaanalyse (12 Studien, > 13.500 Patienten, >32.000 PJ)²
 - Endpunkt neuer oder rezidivierender Krebs bei Patienten mit RA und Krebs in der Vorgeschichte
 - kein erhöhtes Risiko für neue Neoplasie oder Tumorrezidiv

¹Pundole X et al. *Clin Rheumatol.* 2020; 39:2943-50

²Xie W et al. *Rheumatology* 2020; 59:930-9

Fallbeispiel

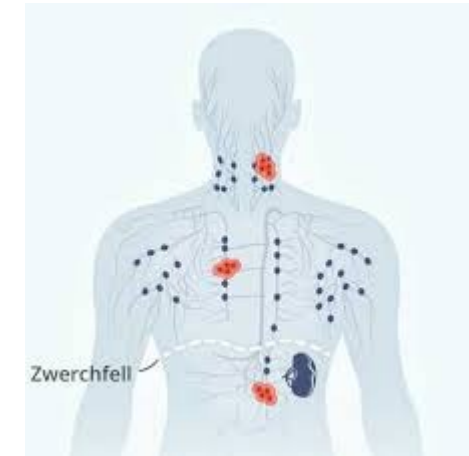
Patientin, 70 Jahre alt

- St. n. diffus grosszelligem Non-Hodgkin-Lymphom, ED 2009
 - Stadium 1, IPI INdex 0
 - St.n. 6 Zyklen Immunochemotherapie 2009, nach R-CHOP-14
 - komplette Remission bis dato
 - Seropositive rheumatoide Arthritis ED 2019
 - Etanercept, vorerst gute Ansprache, seit 6 Monaten
 - Bei der Vorstellung moderate disease activity, DAS28 CRP 3,8
 - CRP 8mg/l, BSR 36mm/h, RF 1187 IU/ml, ACPA 464 IU/ml
- Basistherapie?



Was würden Sie tun?

1. Etanercept weiter
2. Etanercept stopp, Umstellung auf Rituximab
3. Etanercept stopp, Umstellung auf Abatacept



“Rituximab is **conditionally** recommended over other DMARDs for patients who **have a previous lymphoproliferative disorder for which rituximab is an approved treatment** and who have moderate-to-high disease activity.”

Fraenkel L et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2021; 73: 924–939

Biologika – Darm-NW:

- erhöhtes Risiko für Darmperforationen mit IL-6-Inhibitoren ¹
(einschliesslich IL-6R und IL-6-Hemmer)
 - vs. csDMARDs und auch vs. TNFi
- IL-6i kontraindiziert bei Patienten mit Vorgeschichte Divertikulitis
 - unkomplizierte Divertikulose ist keine K.I.
 - kein Screening für Divertikulose erforderlich
- erhöhtes Risiko für Kolitis bei IL-17-Inhibitoren in Patienten mit SpA ²
 - Secukinumab: gepoolte Analyse von 21 RCT (>7300 Patienten): 41 Fälle (<1%) aktiver entzündlicher Darmerkrankung
 - Patienten mit Vorgeschichte entzündlicher Darmerkrankung nicht ausgeschlossen

¹ Sepriano A. et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:760–770.

² Schreiber S et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:473-479.

Biologika – NW: schwerwiegende akute CV-Ereignisse

- Major Acute Cardio-vascular Events(MACE): Tod, Miokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz und Revaskularisierung (PCI, Koronararterien-Bypass))
- Kein erhöhtes Risiko für MACE¹
 - Biologika vs. csDMARDs
 - TNFi vs. non-TNFi
- TNFi bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV²
 - Infliximab und Adalimumab sind k.i.
 - Etanercept: «Vorsicht»



¹Sepriano A. et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:760–770.

²[compendium.ch](https://www.compendium.ch)

Fallbeispiel

Patient, 59 Jahre alt

- Rheumatoide Arthritis
 - Jahrelange Remission unter Etanercept seit 2015 (bis dato)
 - CH2-Konsum, Nikotinkonsum 50PY
- Arterielle Hypertonie
- 02/2021: HFrEF (LVEF 30%)
- RA-Therapie: wie weiter?



Was würden Sie tun?

1. Etanercept weiter
2. Etanercept stopp, Schub abwarten
3. Etanercept stopp, Umstellung auf non-TNF Basistherapie



“Switching to a non–TNFi bDMARD or tsDMARD is **conditionally** recommended over continuation of a TNFi for patients taking a TNFi who develop heart failure.”

Fraenkel L et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2021; 73: 924–939

TNFi bei Patienten mit Herzinsuffizienz: RCTs

RCT Infliximab: HFrEF NYHA III-IV – ATTACH trial 2000 ¹

- Patienten: 49 Placebo, 50 IFX 5 mg/kg, 51 IFX 10 mg/kg

«Short-term TNFalpha antagonism with infliximab did not improve and high doses (10 mg/kg) adversely affected the clinical condition of patients with moderate-to-severe chronic heart failure.»

RCTs mit Etanercept; RENEWAL und RECOVER ²

- Patienten insgesamt: 373 PBO qw/375 ETA 25mg qw /375 ETA 50mg qw
- vorzeitig beendet wegen fehlender Wirkung
- primärer Endpunkt: klinischer Status nach 24 Wochen

«Etanercept had no effect on clinical status in RENAISSANCE (P=0.17) or RECOVER (P=0.34) and had no effect on the death or chronic heart failure hospitalization end point in RENEWAL (etanercept to placebo relative risk=1.1, 95% CI 0.91 to 1.33, P=0.33).»

¹ Chung ES et al. *Circulation*. 2003;107:3133-40.

²Mann DL et al. *Circulation*. 2004;109:1594-602

Biologika – neurologische NW

Demyelinisierende Erkrankungen nach TNFi sind selten

- Systematische Literaturrecherche in Patienten mit Psoriasis¹:
 - 1: 6990 Etanercept RCTs: Multiple Sklerose
 - 0: 5204 Adalimumab RCTs
 - 1: 2322 Infliximab RCTs: demyelinisierende Polyneuropathie
 - ausserhalb klinischer Studien: 19 Einzelfälle, keine Unterschiede zwischen TNFi
- Verlauf der TNFi-induzierten demyelinisierenden Erkrankungen²:
 - Beginn früh (Monate) nach der Einführung des TNFi
 - meistens Remission oder Besserung nach IVIG, Azathioprin und GC
 - in manchen Fällen konnte ein TNFi weitergeführt werden

¹Zhu TH et al. *J Dermatolog Treat.* 2016 Oct;27(5):406-13.

²Lozeron et al. *Arch Neurol.* 2009;66(4):490–497.

Fallbeispiel

Patientin, 16 Jahre alt

- Juvenile idiopathische Arthritis vom oligoartikulär-extendierenden Typ seit Alter 12
 - Keine Uveitis
- Therapie: Leflunomid seit 2017+ Infliximab seit 2018

Vermutete NW: nach einer Gabe Infliximab 03/2021 rasch progrediente Tetraparese mit Hypästhesie sub TH10

MRI Hirn und HWS 07.04.2021: Hochgradiger V.a. eine **entzündlich-demyelinisierende ZNS-Erkrankung**

MRI Hirn mit HWS 28.06.2021: **Dissemination bei neuer Läsion im linksfrontalen Marklager**

- Infliximab stopp
- Therapie mit IVIG, langsame Besserung
- Basistherapie JIA?

Was würden Sie tun?

1. Leflunomid mono weiter
2. Leflunomid + Beginn mit Tocilizumab, kombi
3. Umstellung auf Tocilizumab mono

Biologika – NW => Labor-Monitorierung

- Lipidprofil
 - IL-6i: beim Beginn und alle 3 Monate
- Blutbild
 - ✓ Zytopänien (Leuko- und Thrombozytopenien): IL-6i>TNFi
- Leberwerte
 - ✓ IL-6i
- Viruslast
 - Monitorierung bei Patienten mit Ag HBs-, anti-HBc Ak+ und negativer Viruslast unter TNFi oder IL-6i
- IgG: bei Rituximab: falls <5g/l => Immunglobulin-Substitution vor RTX

Biologika – NW => Labor-Monitorierung

- Zytopenien (Leuko- und Thrombozytopenien): IL-6i>TNFi

Compendium.ch, Sarilumab Hinweise bei verringerter absoluter Neutrophilenzahl (ANC) bzw. Thrombozytenzahl	
<i>Laborwerte (Zellen x 10⁹/l)</i>	<i>Empfehlungen</i>
ANC > 1	OK. Derzeitige Dosis beibehalten.
ANC 0,5-1 x10 ⁹ /l bzw. Thrombozyten 50-100 x10 ⁹ /l	Behandlung aussetzen bis ANC >1 x10 ⁹ /l bzw. Thr. > 50 x10 ⁹ /l Danach Sarilumab 150 mg alle 2 Wochen wieder aufnehmen ggf. die Dosis auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden, wenn der klinische Zustand es erlaubt.
ANC < 0,5 oder Thrombozyten < 50	Sarilumab absetzen.

<https://compendium.ch/product/1383751-kevzara-inj-los-200-mg-1-14ml-fertigpen/mpro#MPro7150>

Biologika – NW => Labor-Monitorierung

- Transaminasenerhöhung

Compendium.ch, Sarilumab, Hinweise bei erhöhten Leberenzymwerten	
<i>Laborwerte</i>	<i>Empfehlungen</i>
ALT >1 bis ≤3 x Obergrenze des Normbereichs (ULN; <i>upper limit of normal</i>)	Dosisanpassung des gleichzeitig angewandten DMARDs, wenn klinisch angezeigt.
ALT >3 bis 5 x ULN	Behandlung mit Sarilumab aussetzen bis ALT < 3 x ULN Danach Sarilumab 150 mg alle 2 Wochen wieder Ggf. auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden, wenn der klinische Zustand es erlaubt.
ALT >5 x ULN	Sarilumab absetzen.

Biologika und Covid-19

- COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry

Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases¹:

- erhöhtes Risiko für Tod an Covid-19:

- **Rituximab**, aber keine anderen DMARDs

- Glucocorticoide

- Sulphasalazin und Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, MMF, Ciclosporin, Azathioprin etc)

Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease²:

- Glucocorticoide ≥ 10 mg/d => erhöhtes Risiko

- TNFi => protective Wirkung

- Alle DMARDs und NSARs: keine Assoziation mit Hospitalisierung

- Reduzierte Impfantwort³

- ✓ Rituximab

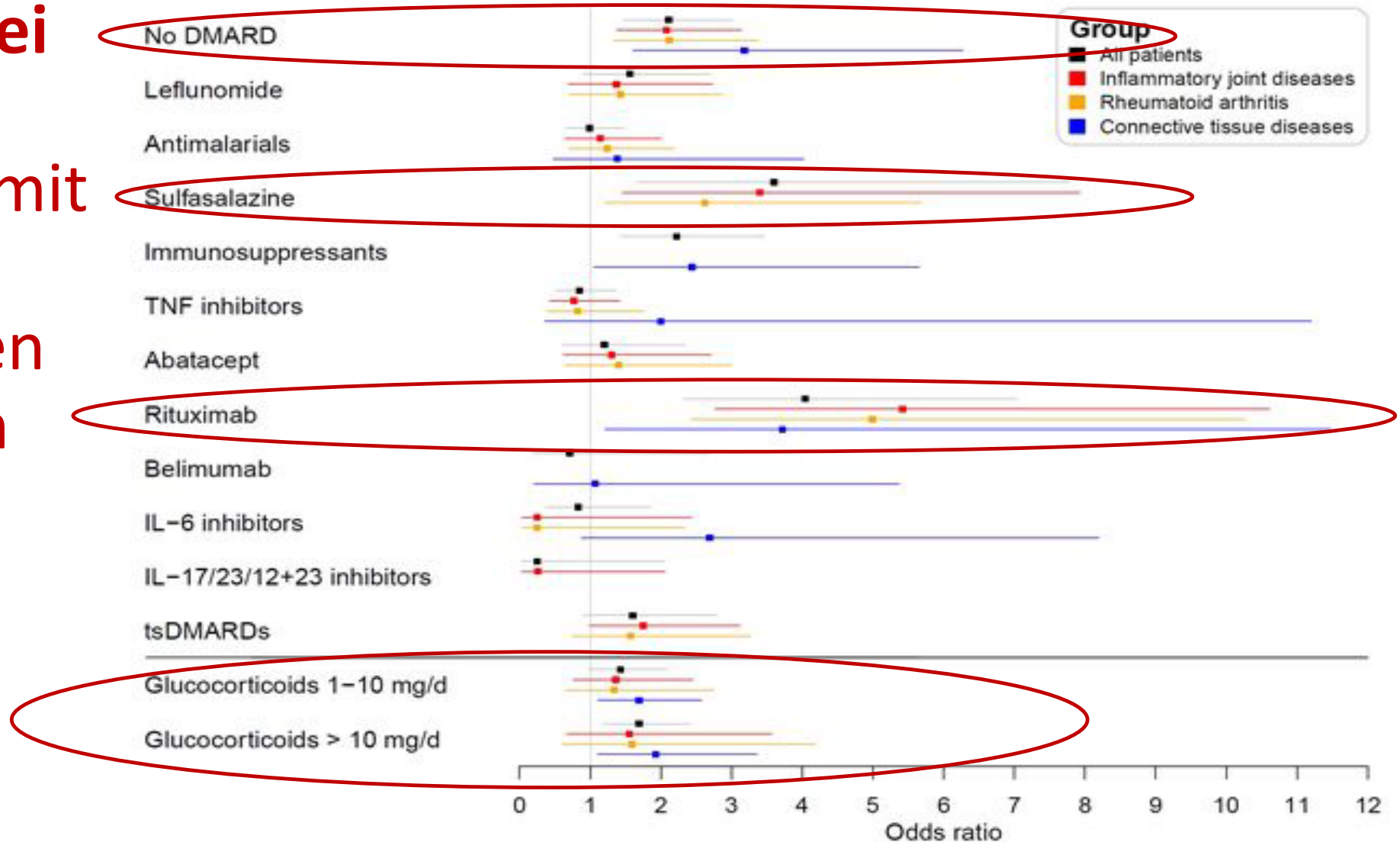
- ✓ OK bei Tocilizumab und TNFi

¹Strangfeld A et al. *Ann Rheum Dis* 2021;**80**:930-942.

²Gianfrancesco M et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:859-866.

³Rubbert-Roth A et al. SGR Kongress 2021

Todesrisiko bei Covid-19 in Patienten mit chronischen rheumatischen Erkrankungen



NW der Biologika: Take Home Messages

1. Biologika sind eine insgesamt sichere Therapieoption
2. Risiko von schweren Infekten: moderat erhöht vs. csDMARDs
 - Keine signifikanten Unterschiede zwischen Biologika
 - TB häufiger bei monoklonalen Ak-TNFi
 - Herpes Zoster nicht häufiger bei Biologika vs. csDMARDs
3. Kein erhöhtes Neoplasie-Risiko (ausser NMSC)
4. Kein erhöhtes MACE-Risiko
5. Seltene NW sind selten!

Danke für die Aufmerksamkeit!

