

Leflunomid erhöht das Risiko für das Auftreten einer peripheren Neuropathie bei Patienten mit RA

Strangfeld A¹, Kekow J², Krause A³, Bussmann A⁴, Hierse F¹, Listing J¹, Zink A^{1,5}.

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ²Universität Magdeburg, ³Immanuel-Krankenhaus Berlin,

⁴niedergelassener Rheumatologe Geilenkirchen, ⁵Charité Berlin



Datenquelle:

RA-Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT

eingeschlossen mit dem Beginn einer Biologika-Therapie (n=3249) oder konventionellen Basistherapie (n=1773).

Fragestellung:

Risiko des Auftretens peripherer Neuropathien (pNP) bzw. neuropathischer Symptome (NPS) bei RA-Patienten unter verschiedenen Therapien.

Patienten und Methoden

- Fälle: Patienten, bei denen vom Rheumatologen Neuropathien bzw. neuropathische Symptome berichtet wurden

ausgeschlossen wurden alle Patienten:

- bei denen die Ursache der Neuropathie bereits eindeutig geklärt war (mechanische Ursache, tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid oder Ethambutol, Vitamin B-Mangel)
- bei denen die Neuropathie bzw. deren Symptome bereits vor Einschluss in RABBIT bestanden

Ergebnisse:

Neu aufgetretene periphere Neuropathien (pNP)

Bei 22 Patienten war eine pNP neu aufgetreten. Diese Patienten waren signifikant älter als Patienten ohne pNP und wiesen einen höheren Anteil Männer auf (Tab. 1).

Neu aufgetretene neuropathische Symptome (NPS)

Insgesamt waren zusätzlich zu den pNP von 54 Patienten neuropathische Symptome (sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Taubheitsgefühl) berichtet worden.

Die meisten der mit dem Auftreten von Neuropathien assoziierten Komorbiditäten waren bei pNP und NPS-Patienten vergleichbar häufig wie bei Patienten ohne Symptome. Das Sjögren-Syndrom hingegen war in der Patientengruppe mit pNP signifikant häufiger als Komorbidität angegeben worden.

	pNP	pNP oder NPS	weder pNP noch NPS
n	22	76	4946
Alter (Mittelwert)	60,5	56,8	54,6
Frauen (%)	63,6	81,8	78,2
DAS28 bei Einschluss (Mw)	5,4	5,4	5,5
Zahl bisheriger Basistherapien (Mw)	2,7	3,1	2,9
Dauer rheumat. Beschwerden (Median)	16,3	14,1	10,6
Diabetes mellitus (%)	9,1	5,2	8,4
Schilddrüsenerkrankung (%)	0	3,9	2,3
Niereninsuffizienz (%)	0	2,6	3,2
Sjögren-Syndrom (%)	9,1	2,6	1,5

Tabelle 1. Patientenmerkmale

Inzidenzraten unter verschiedenen Therapien

14 der 22 Patienten, die eine pNP entwickelten, standen unter Therapie mit Leflunomid. Dies entspricht einer Rate von 7,3/1000 Patientenjahre. Im Vergleich hierzu betragen die Inzidenzraten für eine pNP unter der Therapie mit Methotrexat oder anti-TNF-Therapien 1,7 bzw. 1,3/1000 Patientenjahre.

Schlussfolgerung:

Periphere Neuropathien traten gehäuft bei älteren, männlichen Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis auf.

Die Behandlung mit Leflunomid stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar. Patienten, die mit Leflunomid therapiert werden, sollten deshalb sorgfältig auf das Auftreten dieser beeinträchtigenden Erkrankung hin untersucht werden. Durch rechtzeitiges Absetzen der Therapie können die Symptome in der Regel gebessert und eine Chronifizierung verhindert werden.

Danksagung

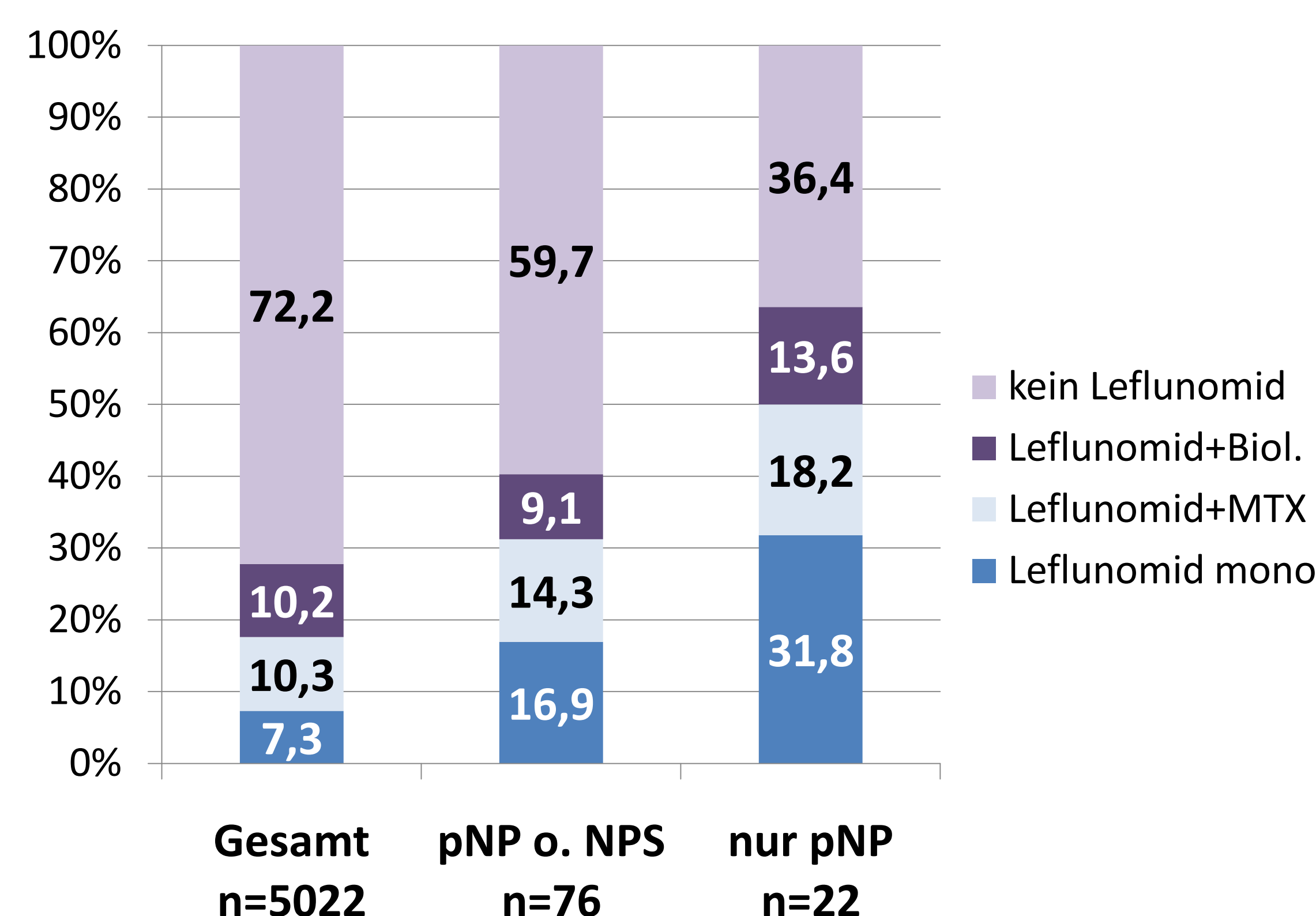
Vielen Dank an alle Rheumatologen, die Patienten in RABBIT eingeschlossen haben, insbesondere an:

A Krause, Berlin; M Stoyanova-Scholz, Duisburg; A Kapelle, Hoyerswerda; J Kekow, Vogelsang-Gommern; T Kloppsch, Neubrandenburg; K Babinsky, Halle; R Dockhorn, Weener; C Richter, Stuttgart; K Rockwitz, Goslar; S Wassenberg, Ratingen; A Bussmann, Geilenkirchen; G Burmester, Berlin; U von Hinüber, Hildesheim; H Tony, Würzburg; A Gräßler, Pirna; M Aringer, Dresden; E Edelmann, Bad Aibling; E Wilden, Köln; W Ochs, Bayreuth; C Eisterhues, Braunschweig; H Kellner, München; T Karger, Köln; S Zinke, Berlin; T Grebe, Kreuztal; M Bäuerle, Erlangen; H Sörensen, Berlin; L Meier, Hofheim; S Schewe, München; C Stille, Hannover; H Tremel, Hamburg; J Walter, Rendsburg; K Alliger, Zwiesel; K Karberg, Berlin; M Bohl-Bühler, Potsdam; B Pennemann, Hamburg; K Weiß, Lichtenstein; D Pick, Grafschaft Holzweiler; A Teipel, Leverkusen; W Biewer, Saarbrücken; R Haux, Berlin; K Gräfenstein, Treuenbrietzen; K Krüger, München; M Zänker, Bernau; M Schneider, Düsseldorf; F Schuch, Erlangen; W Liman, Hagen; F Moosig, Lübeck/Bad Bramstedt; K Leumann, Riesa; D Krause, Gladbeck; A Jahn, Berlin; J Gutfleisch, Biberach; K Fischer, Greifswald; T Dixel, München; M Antons, Köln; E Ständer, Schwerin; J. Rump, Freiburg; U Müller-Ladner, Bad Nauheim; A Gause, Hamburg; M Schwarz-Eywill, Oldenburg; H Körber, Elmshorn.

Finanzierung: RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch Wyeth, essex pharma, Amgen, Abbott, Roche und BMS unterstützt.

Von den insgesamt 76 Patienten mit neuropathischen Störungen (pNP oder NPS) erhielten 27 eine Leflunomid-Therapie zum Zeitpunkt des Auftretens der Neuropathie. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 14,1/1000 Patientenjahre. Die Inzidenz für diese Erkrankung bei mit MTX- bzw. anti-TNF-behandelten Patienten beträgt 6,3 bzw. 7,0/1000 Patientenjahre.

Abbildung 1. Therapiespektrum in RABBIT und bei Patienten mit neuropathischen Symptomen (NPS) bzw. peripherer Neuropathie (pNP)



Die mediane Expositionsdauer gegenüber Leflunomid betrug bis zur Entwicklung der neurologischen Symptomatik bei Patienten mit einer pNP 9,5 Monate (IQR 5 – 13,5) und für alle Patienten mit neuropathischen Störungen insgesamt (pNP oder NPS) 6 Monate (IQR 5-13).

Risikofaktoren

Das Risiko für die Entwicklung einer pNP war für die Behandlung mit Leflunomid signifikant erhöht. Die mittels Cox-Regression berechnete Hazardrate (HR) betrug 4,2 (95%KI: 1,7–10,7) adjustiert um Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität, Rheumafaktor und Sjögren-Syndrom als Komorbidität. Eine Behandlung mit MTX oder anti-TNF-Therapeutika stellte kein Risiko für die Entwicklung einer pNP dar.

	HR	p
Alter	1,47	0,0527
Männliches Geschlecht	2,35	0,0601
Therapie mit Leflunomid	4,22	0,0024
Therapie mit MTX	0,65	0,3318
Therapie mit anti-TNF	0,38	0,0626
RF positiv	0,32	0,0074
CRP vor Ereignis	1,08	0,3228
Sjögren-Syndrom	8,58	0,0048

Tabelle 2. Hazardraten für die Entwicklung einer Neuropathie

Verlauf nach dem Absetzen von Leflunomid

Bei 7 der 14 Patienten, die zum Beginn der pNP Leflunomid erhielten, wurde die Therapie aufgrund des Ereignisses abgesetzt.

Bei 3 Patienten verschwanden die Symptome komplett, bei 2 weiteren Patienten kam es zu einer Verbesserung.

Bei allen Patienten, die unter der Therapie mit Leflunomid neuropathische Symptome (NPS) entwickelt hatten (n=13), verschwanden die Symptome nach dem Absetzen der Therapie.