

# Kein erhöhtes Risiko maligner Tumore unter Biologika

Strangfeld A<sup>1</sup>, Rau R<sup>2</sup>, Burmester GR<sup>3</sup>, Bungartz C<sup>1</sup>, Wilden E<sup>4</sup>, Listing J<sup>1</sup>, Zink A<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, <sup>2</sup>Wissenschaftlicher Beirat, Ratingen, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Charité, Berlin,

<sup>4</sup>Rheumatologin, Köln



## Datenquelle:

### RA Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT

eingeschlossen von 05/2001 bis 12/2006 mit dem Neubeginn einer Therapie mit Biologika (n=3445) oder konv. Basistherapie (n=1836).

## Fragestellung 1:

Gibt es unter Biologika ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten eines Tumors?

### Patienten und Methoden

- RA Patienten mit maligner Neoplasie in der Anamnese
- Nachrecherche von Art und Zeitpunkt der Tumorerkrankung

### Ergebnisse:

Patienten mit einer vorangegangenen Tumorerkrankung (n=122) waren älter und hatten eine niedrigere Funktionskapazität. 55% dieser Patienten wurden bei Aufnahme in RABBIT mit Biologika behandelt (Tab.1).

	Patienten mit anamnestischer Tumorerkrankung	Patienten ohne Tumorerkrankung in der Anamnese	p
n	122	4998	
Alter (Mittelwert (SD))	63,7 (8,4)	54,4 (12,1)	<0,0001
Frauen (%)	70,5	78,4	0,047
DAS28 (Mittelw. (SD))	5,6 (1,2)	5,5 (1,3)	0,282
FFbH (Mittelw. (SD))	55,7 (22,5)	60,4 (22,9)	0,025
CRP (Median (IQR))	18 (8 – 42,3)	15,0 (7 – 34)	0,146
Raucher (%)	31,7	27,0	0,259
Behandlung bei Studieneintritt in RABBIT (%)			
Etanercept	22,9	24,4	0,835
Infliximab	4,9	11,7	0,019
Adalimumab	19,7	28,0	0,032
Anakinra	7,4	1,5	<0,0001
konv. Basistherapie	54,9	34,4	0,018

Tabelle 1. Patientenmerkmale bei Einschluss in RABBIT

Die frühere Tumorerkrankung lag für Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, ähnlich lange zurück (Median 6 Jahre), wie für Patienten, bei denen eine Basistherapie begonnen wurde (5 Jahre) (siehe Abb. 1). Bei 5 Frauen und 4 Männern wurde (nach im Median 8 (IQR: 5-12) Jahren) ein Rezidiv berichtet (Brustkrebs (3), Blasenkarzinom (2), Liposarkom (1), Siegelringzellkarzinom (1), Lungenkarzinom (1), Hodenkarzinom (1) und Metastasen eines unbek. Primärtumors (1)).

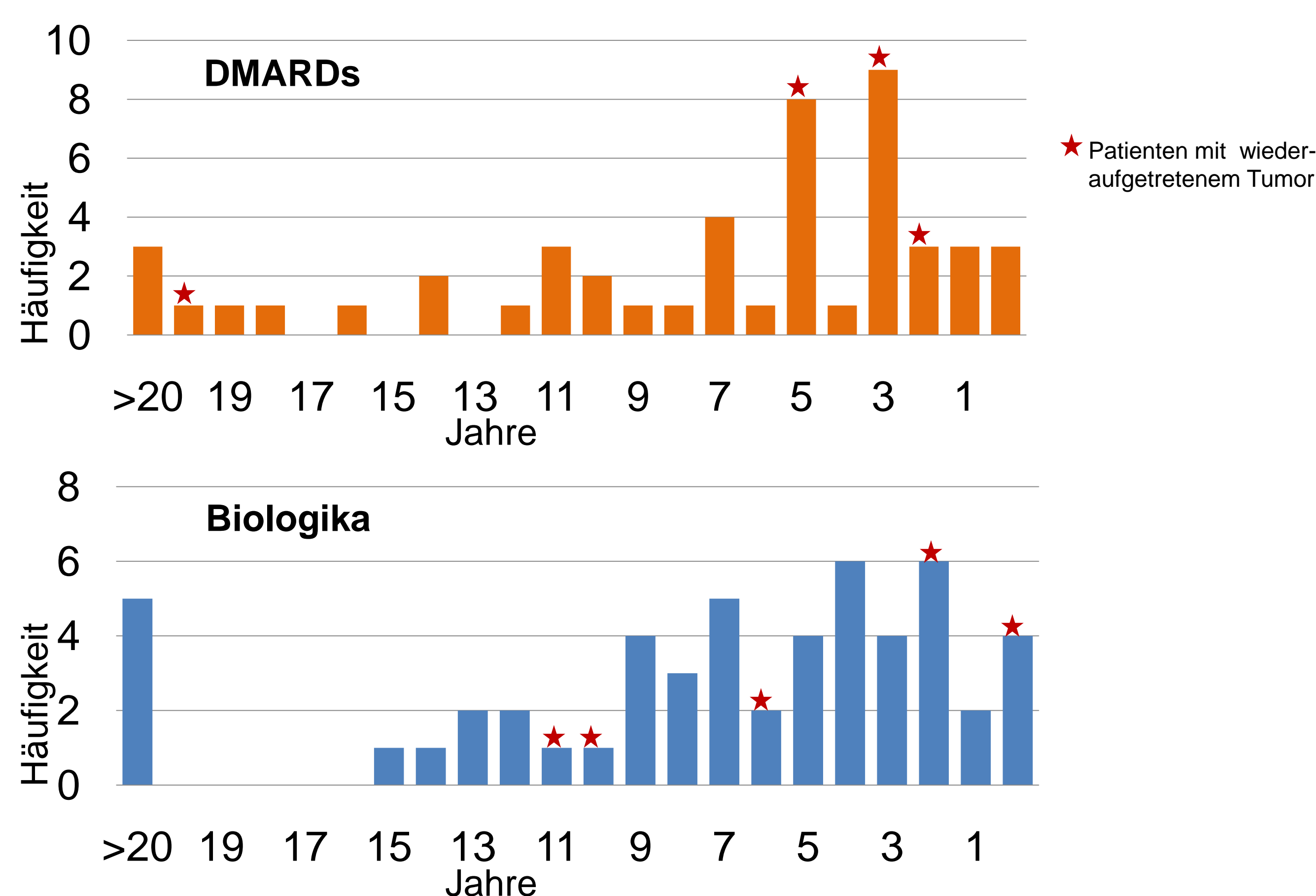


Abbildung 1. Dauer vom ersten Tumor bis zum Einschluss in RABBIT

## Fragestellung 2:

Gibt es unter Biologika ein erhöhtes Risiko für das Erstaufreten eines Tumors?

### Patienten und Methoden

- Ausschluss der Patienten mit einer früheren Tumorerkrankung
- eingebettete Fall-Kontroll-Studie:
  - Für jeden Fall (= Patienten, der einen soliden malignen Tumor entwickelte), wurde ein entsprechender Kontroll-Patient ausgewählt
  - Auswahlkriterien: Fall und Kontrolle waren vergleichbar in Geschlecht, Alter, ausgew. Begleiterkrankungen (chr. Lungen-, Leber-, Nieren-, Magen-Darm-erkr., Psoriasis), Raucherstatus, BMI, DAS28 zu T0 und Beobachtungszeit
- als Biologika exponiert galten Patienten, die jemals vorher mit einem TNF-Blocker oder Anakinra behandelt wurden

### Ergebnisse:

Bei 74 /4997 Patienten wurde eine Tumorerkrankung diagnostiziert. Das entspricht einer Inzidenzrate von 5,8/1.000 Patientenjahre. Die Patienten waren im Mittel 7 Jahre älter, 70% waren weiblich. Das Spektrum der aufgetretenen Krebsfälle entsprach (bereinigt nach Alter und Geschlecht) in etwa dem Spektrum in der Gesamtbevölkerung (Abb. 2). Für die mit Biologika behandelten Patienten wurde in der Summe aller Tumore eine erniedrigte standardisierte Inzidenzrate von 44/64,3=0,68 beobachtet.

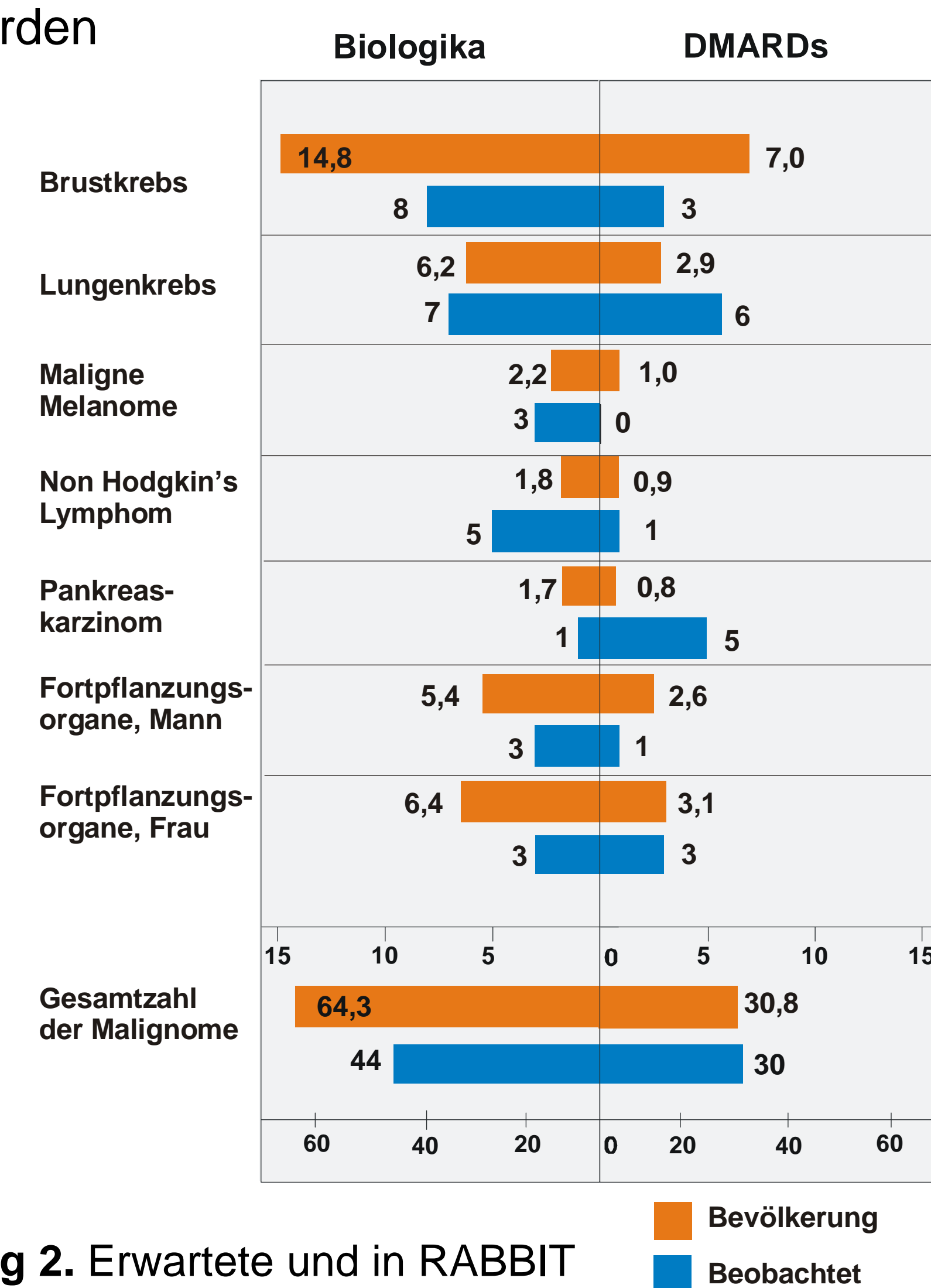


Abbildung 2. Erwartete und in RABBIT beobachtete Tumorzinidenzen

Bei der Fall-Kontroll-Studie wurde berücksichtigt, dass einige der Tumorerkrankungen mit spezifischen Komorbiditäten assoziiert waren. Fälle und Kontrollen stimmten hinsichtlich der Matchingparameter gut überein (Tab. 2). Keine Unterschiede gab es bezüglich der Biologika Exposition: 44 Fälle und 45 Kontrollen hatten jemals eine Biologika-Therapie erhalten. Von diesen Patienten hatten 42 Fälle und 44 Kontrollen eine anti-TNF Therapie erhalten und 5 Fälle und 5 Kontrollen Anakinra.

	Fälle (mit inzidentem Tumor)	Kontrollen (ohne Tumorerkrankung)	p
n	74	74	
Frauen (%)	70,3	70,3	na
Alter (Mittelwert (SD))	61,3 (8,9)	61,4 (8,5)	0,97
Krankheitsdauer (Median (IQR))	7 (3 – 14)	9 (5 – 16)	0,22
Follow-up Zeit (Median (IQR))	2,9 (1,8 – 4)	2,9 (1,6 – 3,9)	0,25
DAS28 zu T0 (Mittelw. (SD))	5,6 (1,0)	5,7 (1,0)	0,26
FFbH zu T0 (Mittelw. (SD))	57,1 (22,3)	63,2 (22,6)	0,09
Raucher (%)	25,7	25,7	na
Biologika vor RABBIT (%)	14,9	13,5	1,0
Jemals Biologika exponiert (%)	59,5	60,8	1,0

Tabelle 2. Patienteneigenschaften der Fälle und Kontrollen

## Schlussfolgerung:

Bezüglich der Inzidenz solider maligner Tumore fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten, die gegenüber einer Biologika-Therapie exponiert waren und solchen, die unter konventioneller Basistherapie standen. Dieses Ergebnis fand sich auch bezüglich des Wiederauftretens vorangegangener Tumorerkrankungen. Allerdings sind die Fallzahlen hier noch zu gering, um valide Schlussfolgerungen ziehen zu können.

## 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 Klopsch, 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, Munich; 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 Bristol-Myers Squibb unterstützt.