

Zusammenfassung

Bei der systematischen Langzeitbeobachtung von RA-Patienten im RABBIT-Register fiel auf, dass Patienten, die ein Pankreaskarzinom entwickelten, gehäuft eine Behandlungsanamnese mit Leflunomid aufwiesen. Diese statistische Assoziation ist kein Beleg für einen Kausalzusammenhang, sie macht aber eine weitere Überprüfung des Befundes notwendig. Wir haben mit dem britischen und dem schwedischen Biologika-Register vereinbart, dass dort entsprechende Analysen durchgeführt werden. Sobald diese vorliegen, werden wir die Ergebnisse gemeinsam publizieren.

Hintergrund

Eines der wesentlichen Ziele des deutschen Biologika-Registers RABBIT ist es zu prüfen, ob Biologika im Vergleich zur Therapie mit konventionellen Basistherapeutika das Krebsrisiko bei RA-Patienten erhöhen.

In regelmäßigen Abständen werden für die während der Beobachtung aufgetretenen Ereignisse (unstandardisierte) Inzidenzraten berechnet. Dabei fiel eine erhöhte Rate von Pankreaskarzinomen in der Kontrollgruppe auf.

Patienten und Methoden

Patienten

- in RABBIT zwischen 05/2001 und 12/2006 eingeschlossene RA-Patienten

Methoden

- Screening der vom Arzt gemeldeten Pankreaskarzinome
- Dropout-Recherche bei behandelndem Arzt sowie Patienten oder deren Angehörigen
- bei weiterhin unbekanntem Verbleib des Patienten wurden Informationen bei öffentlichen Melde-, Gesundheits- und statistischen Landesämtern eingeholt (hierüber wurden 4 der 7 Pankreaskarzinom-Fälle ermittelt!)
- Berechnung der erwarteten Inzidenzraten von Pankreaskarzinomen anhand der Inzidenz in der deutschen Bevölkerung unter Zugrundelegung der Alters- und Geschlechtsverteilung der RABBIT-Patienten
- Bildung einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie, Matching-Parameter waren Alter, Geschlecht, Jahr des Einschlusses und Raucherstatus

Ergebnisse

Die Daten von 5.126 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,1 (SD=1,6) Jahren standen für die Untersuchung zur Verfügung.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Rheumatologen, die Patienten in RABBIT eingeschlossen haben, insbesondere bei:

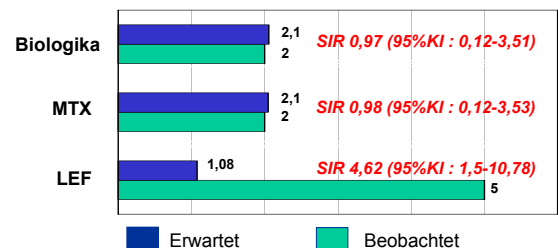
A Krause, Berlin; M Stoyanova-Scholz, Duisburg; A Kapelle, Hoyerswerda; J Kekow, Vogelsang-Gommern; T Klopsch, Neubrandenburg; K Babinsky, Halle; R Dockhorn, Weener; C Richter, Stuttgart; K Rockwitz, Goslar; S Wassenberg, Ratingen; A Bussmann, Geilenkirchen; G Burmester, Berlin; U von Hinüber, Hildesheim; 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 Zanker, 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.

Insgesamt wurden in RABBIT 7 Pankreaskarzinome beobachtet (s. Tabelle). Aufgrund der Bevölkerungsdaten wären 3 Fälle zu erwarten gewesen. Das entspricht einer standardisierten Inzidenzrate (SIR) von 2,3 (95%KI: 0,92-4,74).

Nr.	Auftreten Pankreas-CA	Alter	Geschl.	Verstorben	Behandlungsanamnese	Krankheitsdauer der RA in Jahren (vor Einschluss in RABBIT)
1	02/2004	58	♀	11/2004	LEF 04/03 – 07/04	12
2	05/2007	68	♂	06/2007	LEF 07/05 – 06/07 und HCQ 07/06 – 06/07	9
3	05/2006	58	♀	10/2007	LEF 08/04 – 10/07	14
4	01/2006	72	♂	04/2006	MTX 04/05 – 04/06 und LEF 06/05 – 04/06	1
5	05/2003	73	♂	06/2003	MTX 03/01 – 06/03 und LEF 07/02 – 06/03	3
6	07/2007	65	♀	02/2008	ADA 09/06 – 07/07 LEF vor RABBIT(09/06)	3
7	04/2007	68	♀	nein (Stand 05/2009)	ETA 05/02 – 02/07 MTX 08/05 – 02/07 LEF vor RABBIT (05/02)	17

Patientencharakteristika der 7 Pankreaskarzinompatienten.

Bei 5 der 7 Patienten war das Pankreas-CA unter der Therapie mit Leflunomid aufgetreten. 2 der Patienten standen unter einer Therapie mit Biologika (Etanercept, Adalimumab). 5 der Patienten hatten geraucht, bei einem blieb der Raucherstatus unbekannt. Von den weiteren bekannten Risikofaktoren kamen Alkoholmissbrauch und chronische Pankreatitis in der Anamnese bei einer (derselben) Patientin vor.



Zahl der beobachteten und zu erwartenden Krebsfälle.

Fall-Kontroll-Studie

Jedem der Pankreas-CA Patienten wurden 10 geeignete Kontrollfälle gegenübergestellt. Nur 20 der 70 Kontrollen (30%) waren nach Studieneintritt mit Leflunomid behandelt worden. Dieser Anteil war damit signifikant niedriger als derjenige der Pankreas-CA Patienten (5 / 7 = 71%, p=0,029).

Finanzierung: RABBIT wird im Rahmen eines gemeinsamen unconditional grant durch Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Essex, Roche und Wyeth unterstützt.