

Neu aufgetretene oder rezidivierende Malignome bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis und einer malignen Vorerkrankung in der Routineversorgung

Martin Schäfer¹, Helge Wernitzsch², Norbert Blank³, Bernd Müller⁴, Bernhard Manger⁵, Anne Regierer¹, Anja Strangfeld^{1,6}

¹ Epidemiologie und Versorgungsforschung, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin; ² Rheumatologische Praxis, Ribnitz-Damgarten; ³ Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin V, Heidelberg; ⁴ Rheumatologische Praxis, Homburg; ⁵ Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen; ⁶ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schlussfolgerung

- Bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA) wurde unter der Therapie mit verschiedenen DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) kein erhöhtes Risiko für neu auftretende oder rezidivierende Malignome festgestellt.
- Da die Anzahl der aufgetretenen Malignome unter einzelnen DMARDs gering war, sind weitere Analysen erforderlich.

Hintergrund

RA ist mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert [1], das Zusammentreffen von RA und einer Krebserkrankung ist sowohl für Patient:innen als auch für Ärzt:innen eine Herausforderung.

Bisherige Daten zeigen für RA-Patient:innen mit maligner Vorerkrankung, die mit biologischen (b) DMARDs behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko für neu auftretende Malignome gegenüber denjenigen unter Therapie mit synthetischen (cs) DMARDs.

Für TNFi gibt es bereits Hinweise auf ein reduziertes Risiko des Auftretens neuer Malignome verglichen mit csDMARDs [2, 3].

Für einige DMARDs liegen bislang überhaupt keine Daten zur Krebsentstehung nach maligner Vorerkrankung vor, z.B. für Interleukin-6 Inhibitoren (IL6i) oder Januskinase-Inhibitoren (JAKi).

Ziel dieser Analyse war es, die Auswirkungen einer Therapie mit JAKi, TNFi, Abatacept (ABA), Rituximab (RTX), IL6i und csDMARDs auf das Risiko neu auftretender oder rezidivierender Malignome (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs, NMSC) bei Patient:innen mit maligner Vorerkrankung zu untersuchen.

Methodik

Daten: Bundesweit erhobene Daten des RABBIT Registers

- RA-Patient:innen ≥ 18 Jahre
- Beginn einer DMARD-Therapie zwischen 11/2006 und 12/2021
- Vorhandensein einer malignen Vorerkrankung (außer NMSC)
- Nachbeobachtung bis Krebsdiagnose, Tod, Studienabbruch oder 06/2024

Deskriptiver Vergleich:

- Inzidenzraten (IRs) neuer inzidenter oder rezidivierender Malignome (ohne NMSC) pro 1.000 Patient:innenjahre mit 95%-Konfidenzintervallen

Schätzung des relativen Risikos:

- Cox-Regression adjustiert durch inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung mit stabilisierten und winsorisierten Gewichten zur Berechnung des Hazard ratios (HR)
- Berücksichtigung des möglichen Einflusses anderer Kovariablen (Tabelle)
- Anwendung einer 6-monatigen Latenzperiode nach Therapiebeginn
- Zuordnung der Ereignisse mittels des Prinzips "Once exposed, always at risk,"
- Ersetzung fehlender Werte mit 10-facher Imputation

Ergebnisse

Patient:innencharakteristika zu Baseline:

- Es wurden 118 JAKi-, 278 TNFi-, 87 ABA-, 202 RTX-, 104 IL6i- und 413 csDMARD-Behandlungsepisoden von 706 Patient:innen beobachtet (Tabelle).
- Mit JAKi behandelte Patient:innen waren im Mittel älter und häufiger Raucher:innen als andere.
- Mit ABA, RTX und IL6i behandelte Patient:innen hatten im Mittel eine längere Krankheitsdauer und waren öfter Rheumafaktor- bzw. ACPA-positiv als andere.
- Mit RTX behandelte Patient:innen hatten im Mittel eine höhere Krankheitsaktivität und bekamen öfter eine begleitende Glukokortikoid-Therapie als andere.
- Mit TNFi behandelte Patient:innen waren etwas häufiger männlich und hatten deutlich weniger DMARD-Vortherapien als andere erhalten, insbesondere weniger TNFi und IL6i.

Tabelle:
Charakteristika von Patient:innen mit anamnestisch bekannten malignen Erkrankungen zu Therapiestart

	JAKi N=118	TNFi N=278	ABA N=87	RTX N=202	IL6i N=104	csDMARDs N=413
Alter, Jahre	69,9 $\pm$ 16,9	66,1 $\pm$ 15,0	64,5 $\pm$ 16,7	65,1 $\pm$ 13,0	64,1 $\pm$ 15,0	66,1 $\pm$ 14,5
Männliches Geschlecht	22,0	32,4	25,3	27,7	27,9	26,6
Jemals Raucher:in	58,5	51,8	50,6	55,4	49,0	50,8
Relevante Komorbiditäten	52,5	54,7	42,5	53,5	45,2	50,6
RA-Krankheitsdauer, Jahre	9,1 $\pm$ 12,3	8,1 $\pm$ 11,0	11,1 $\pm$ 12,5	12,5 $\pm$ 15,0	11,6 $\pm$ 13,3	8,5 $\pm$ 12,0
Rheumafaktor / ACPA positiv	74,8	71,9	85,7	89,6	86,2	77,2
DAS28-BSG	4,3 $\pm$ 2,3	5,2 $\pm$ 2,0	4,5 $\pm$ 2,2	5,4 $\pm$ 2,1	5,0 $\pm$ 1,8	4,5 $\pm$ 1,9
Keine b/tsDMARD-Vortherapien	28,8	77,0	27,6	36,6	26,9	45,0
# Vortherapien mit TNFi/IL6i (*)	1,1 $\pm$ 1,1	0,2 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 1,0	0,8 $\pm$ 0,9	1,0 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,8
# Vortherapien andere b/tsDMARDs (*)	0,4 $\pm$ 0,7	0,2 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,7	0,4 $\pm$ 0,6
Begleittherapie mit csDMARDs	33,1	61,2	71,3	68,3	39,4	NA
Keine Glukokortikoide	42,7	42,2	43,0	32,5	38,0	45,9
Glukokortikoide ≤ 5 mg/d	38,5	33,5	32,6	26,4	36,0	32,1
Glukokortikoide > 5 und ≤ 10 mg/d	14,5	17,5	17,4	34,5	19,0	18,0
Glukokortikoide > 10 mg/d	4,3	6,9	7,0	6,6	7,0	4,0

Werte sind in Prozent oder als Median $\pm$ IQR angegeben (*) Mittelwert $\pm$ SD

Inzidenzraten:

- Insgesamt wurden 127 Malignome berichtet. Davon waren unter der Therapie mit JAKi, TNFi, ABA, RTX, IL6i und csDMARDs jeweils 14, 40, 9, 34, 17 und 70 Malignome aufgetreten.
- Die IR betrug zwischen 23 (ABA) und 40 Ereignisse (JAKi und csDMARDs) je 1.000 Patient:innenjahre (Abbildung).

Adjustierte Cox-Regressionsanalyse:

- HRs zum Vergleich verschiedener DMARD-Therapien mit TNFi im Hinblick auf das Risiko neuer oder rezidivierender Malignome: 0,85 (95% CI: 0,38; 1,88) für JAKi, 0,49 (0,20; 1,21) für ABA, 1,12 (0,69; 1,81) für RTX, 1,07 (0,52; 2,18) für IL6i und 1,20 (0,77; 1,85) für csDMARDs.

Abbildung:
Rohe IRs für neue inzidente oder rezidivierende Malignome

