

# Rheumatoide Arthritis

## Kombitherapie mit Methotrexat und TNF-Alpha-Hemmer hält Krankheitsaktivität langfristig in Schach

Eine aktuelle Studie ging der Frage nach, ob Patienten mit rheumatoider Arthritis und niedriger Krankheitsaktivität unter einer Kombinationstherapie mit Methotrexat und Etanercept langfristig profitieren und ob die halbe Dosis des Biologics ausreichen könnte.

### JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

Die im Jahr 2012 revidierten Therapieempfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) definieren die Remission als oberstes Therapieziel der rheumatoiden Arthritis (RA) (1). Die klinische Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität bedeutet, die Gelenkdestruktion aufzuhalten und einen Funktionsverlust zu verhindern. Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Therapie der RA mit einer Kombination aus dem Hemmer des Tumornekrosefaktors (TNF-alpha) Etanercept und MTX die Gelenkfunktion verbessert und das Risiko einer späteren Funktionseinschränkung reduziert. Nun wollte

man wissen, welche Folgen eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung mit dem Biological bei Patienten hat, die unter dieser Kombinationstherapie eine niedrige Krankheitsaktivität aufweisen.

### Methodik

In der PRESERVE-Studie erhielten 834 Patienten mit einer mittelschweren Krankheitsaktivität einer RA zunächst in einer offenen Phase über 36 Wochen neben ihrer bereits optimierten oralen Therapie mit MTX den TNF-Alpha-Hemmer Etanercept (1  $\times$ /Woche 50 mg subkutan). Patienten, die unter dieser Therapie eine niedrige Krankheitsaktivität erreichten, wurden in die zweite Studienphase eingeschlossen (2), in der jeweils etwa ein Drittel der 604 Patienten, bei denen eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht worden war, über weitere 52 Wochen doppelblind mit entweder MTX plus dem TNF-Alpha-Hemmer Etanercept (50 mg), mit MTX plus Etanercept in einer reduzierten Dosis (25 mg) oder mit MTX als Monotherapie (MTX plus Placebo) behandelt wurden.

Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) nach 88 Wochen. Der DAS28-Score misst die Krankheitsaktivität anhand der Beurteilung von 28 Gelenken. Vorrangig wurden die Ergebnisse der Patienten unter 50 mg Etanercept mit denen der MTX-/Placebogruppe verglichen.

Als weiterer primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität unter 25 mg Etanercept definiert, unter der Bedingung, dass signifikant mehr Patienten unter Etanercept 50 mg eine verminderte Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo beibehalten konnten.

Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten in klinischer Remission, das Ansprechen gemäss ACR-Kriterien (ACR 20, ACR 50, ACR 70 und ACR 90) sowie radiologische Veränderungen im modifizierten Sharp-Score (TSS).

Die Patienten waren im Schnitt seit sieben Jahren an RA erkrankt und hatten zuvor eine Krankheitsaktivität gemäss DAS28 zwischen 3,2 und 5,1.

### Ergebnisse

Nach 88 Wochen behielten 82,6 Prozent der Patienten, die mit 50 mg Etanercept behandelt worden waren, eine niedrige Krankheitsaktivität bei. Ein vergleichbarer DAS28 (< 3,2) wurde lediglich bei 42,6 Prozent der Patienten der Placebogruppe festgestellt. Ausserdem zeigten annähernd genauso viele Patienten, nämlich 79,1 Prozent, unter 25 mg Etanercept nach 88 Wochen eine niedrige Krankheitsaktivität.

Eine klinische Remission (DAS28 < 2,6) findet sich bei einem Drittel der Patienten unter Placebo gegenüber 60 Prozent der mit Etanercept behandelten Patienten (66/60%, je nach Dosis).

Sowohl bei den klinischen, laborchemischen und radiologischen Parametern als auch bei der subjektiven patientenbasierten Einschätzung der Erkrankung war ein klarer Vorteil für die Fortsetzung der Etanercepttherapie erkennbar.

### Diskussion/Fazit

Die Autoren folgern, dass ein Therapieabbruch des Biologicals mit dem Risiko einer höheren Krankheitsaktivität einhergeht. Jeder zweite Patient, bei dem Etanercept gestoppt wurde, konnte seine Krankheitsaktivität nicht auf einem niedrigen Stand halten, im Vergleich zu 1 von 5 Patienten unter Etanercept.

Mit gängigen oder reduzierten Dosierungen einer Etanercepttherapie in Kombination mit MTX kann der Status einer niedrigen Krankheitsaktivität bei Patienten mit mässig aktiver RA effektiver erhalten werden, als es mit einer MTX-Monotherapie nach Absetzen von Etanercept möglich ist. ❖

### Anka Stegmeier-Petroianu

1. Singh JA et al.: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(5): 625-639.
2. Smolen JS et al.: Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 16; 381(9870): 918-929.

Interessenkonflikt: Die PRESERVE-Studie wurde von Pfizer finanziert.

## Merksätze

- ❖ Das Absetzen von Etanercept bei Patienten, die unter dieser Therapie eine niedrige Krankheitsaktivität haben, führt bei jedem zweiten Patienten zu einem Aufflackern der Krankheitsaktivität.
- ❖ Die Definition einer mittleren Krankheitsaktivität umspannt einen DAS28-Score von 3,2 bis 5,1 und betrifft somit den Grossteil aller RA-Patienten.
- ❖ Eine niedrige Krankheitsaktivität ist ein labiler Zustand, der wahrscheinlich einer Erhaltungstherapie mit Hemmern des Tumornekrosefaktors bedarf.
- ❖ Möglicherweise genügt eine Erhaltungstherapie mit der halben Dosis des TNF-Inhibitors.