

# DMARD wirken besser zusammen als allein

Zur Kombination von Basistherapeutika bei der rheumatoiden Arthritis

## THE LANCET

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis macht Fortschritte. Aber noch ist sie nicht vollkommen. Liegt es am Zeitpunkt des Behandlungsbeginns?

Die invalidisierenden Auswirkungen der rheumatoiden Arthritis haben kurz- und langfristige Komponenten. Im frühen Stadium ist die funktionelle Einschränkung vor allem durch die lokalen und systemischen Folgen der Entzündungsaktivität bestimmt. Im weiteren Verlauf führt die nichtgedämpfte Entzündung dann zu strukturellen und funktionellen Schäden, die auch mit den derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten grösstenteils irreversibel sind. «Obwohl wir die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Entzündung und Destruktion nur unvollständig verstehen, gibt es kaum Zweifel, dass die Patienten so lange dem Risiko irreversibler Schäden ausgesetzt sind, als die Entzündung aktiv bleibt», schreibt Armin Schnabel, Bad Wildbad, in einem Kommentar in «The Lancet» zu einer neuen Behandlungsstudie mit disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) (1).

### Die bisherigen DMARD

Die meisten Rheumatologen beginnen eine antiinflammatorische Therapie zunächst als Monotherapie mit einem DMARD. Am

häufigsten wird dazu Methotrexat eingesetzt. Allerdings sprechen viele Patienten auch auf maximal tolerierte Dosen von Methotrexat nur unvollständig an. Viele dieser Kranken profitieren von einer DMARD-Kombinationstherapie. Grundüberlegung bei der Kombinationsbehandlung ist, den immunsuppressiven Effekt durch zwei oder mehr synergistische Wirkstoffe zu verstärken, die ohne zusätzliche Toxizität vertragen werden. In den meisten herkömmlichen Behandlungsschemata wird Methotrexat mit einem oder zwei der älteren DMARD wie Sulfasalazin (Salazopyrin®), Hydroxychloroquin (Plaquenil®), Leflunomid (Arava®) oder Ciclosporin (Sandimmun®) kombiniert. «Aber ebenso wie für die Monotherapie gilt für die Kombinationen, dass keine universell effektiv ist», schreibt Schnabel, «und die klinische Erfahrung lehrt zudem, dass auch der Wechsel von einer Kombination zu einer anderen immer noch viele Patienten ungenügend behandelt lässt.»

### Die neuen DMARD

Zytokinantagonisten greifen gezielt in kritische Elemente der Entzündungskaskade ein. Deshalb wurde erwartet, dass sie die Lücke zwischen der kompletten Suppression der Erkrankung und den oft unvollständigen Effekten der konventionellen DMARD schliessen würden.

Die ATTRACT-Studie wies nach, dass Infliximab (Remicade®), ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), zusätzlich zu Methotrexat verabreicht einen starken antiinflammatorischen und antidestruktiven Effekt bei Patienten zeigt, die auf Methotrexat allein unzureichend angesprochen hatten. Dasselbe Ergebnis lieferte auch Etanercept (Enbrel®), ein

## Merk-sätze

- Kombinationen krankheitsmodifizierender Medikamente sind Monotherapien überlegen. Dies gilt auch für die neuen biologischen Antirheumatika.
- Auch auf die neuen Kombinationstherapien sprechen nicht alle Patienten ausreichend an.
- Studien zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und zur Intensität der initialen Therapie deuten darauf hin, dass eine effektive Therapie während eines kritischen Zeitraums im frühen Erkrankungsstadium einsetzen muss. Dies muss noch bestätigt werden.

rekombinantes Fusionsmolekül, das TNF-alpha blockiert. Denselben Effekt belegte die ARMADA-Studie für Adalimumab (Humira®), einen voll humanisierten monoklonalen Antikörper gegen TNF-alpha. Da in alle drei Studien nur Patienten mit nicht genügendem Ansprechen auf Methotrexat aufgenommen wurden, blieb ein grosser Anteil der Population mit rheumatoider Arthritis ausgeschlossen. Die anschliessende ERA-Studie rekrutierte Methotrexat-naive Patienten für eine zweijährige Untersuchung der radiologischen und klinischen Verlaufsparemeter. Hier zeigte sich, dass mehr Patienten eine messbare Therapieantwort auf Etanercept als auf Methotrexat hatten und dass

## DMARD wirken besser zusammen als allein

Etanercept hinsichtlich der radiologischen Progression dem älteren DMARD in klinisch bedeutsamer Weise überlegen war. Die nun im «Lancet» publizierte TEMPO-Studie sollte die Anschlussfrage beantworten, ob eine von Anfang an kombinierte Behandlung den Monotherapien mit Etanercept beziehungsweise Methotrexat überlegen ist (2).

TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) war eine doppelblinde, randomisierte Multizenterstudie mit drei Behandlungssarmen: Etanercept (2x25 mg/Woche, s.c.), Methotrexat (per os, bis 20 mg jede Woche) oder die Kombination. Die eingeschlossenen Patienten hatten auf mindestens einen DMARD (ausser Methotrexat) nicht ausreichend angesprochen.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter der Kombinationstherapie 35 Prozent der Patienten eine Remission erreichten, verglichen mit 13 Prozent unter Methotrexat und 16 Prozent unter Etanercept allein. Die klinische Erfassung der Therapieantwort nach den Kriterien des American College of Rheumatology ergab für die Kombination von Etanercept mit Methotrexat folgende Werte bei Studienende: ACR20 = 85 Prozent, ACR50 = 69 Prozent und ACR70 = 43 Prozent (ACR20 bedeutet dabei eine 20-prozentige Abnahme der Symptome pro Ansprechkriterium, ACR70 eine 70-prozentige).

80 Prozent der Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, hatten nach einem Jahr keine radiologische Progression. Dies traf nur für 68 Prozent der mit Methotrexat allein und für 57 Prozent der mit Etanercept allein behandelten Patienten zu. Die Anzahl der Patienten mit In-

fektionen oder anderen Nebenwirkungen war in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich und entsprach dem aus bisherigen Studien Bekannten. In der Kombinationsgruppe wurden innerhalb der bisherigen Beobachtungszeit von einem Jahr keine unerwarteten Nebenwirkungen registriert.

### Warum ist die Therapie noch immer nicht perfekt?

Die Wirksamkeit kann also durch die Kombination von Etanercept mit Methotrexat gesteigert werden, aber auch diese Kombinationstherapie belässt noch immer eine ganze Anzahl von Patienten mit aktiver Entzündung.

«Warum ist die Behandlung der rheumatoiden Arthritis noch immer nicht vollständig befriedigend?», fragt sich Armin Schnabel. «Sind die derzeitigen Medikamente und Kombinationsschemata immer noch unzulänglich oder müssten wir den Einsatz dessen, was uns zur Verfügung steht, verbessern?»

Studien zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und zur Intensität der initialen Therapie deuten darauf hin, dass eine effektive Therapie während eines kritischen Zeitraums im frühen Erkrankungsstadium einsetzen muss. Während dieser «günstigen Gelegenheit» scheint die Entzündung einer Behandlung besonders zugänglich zu sein, und wahrscheinlich hängt die langfristige Erhaltung von Struktur und Funktion der Gelenke vom Beginn einer effektiven immunsuppressiven Behandlung genau während dieser Phase ab.

Die meisten bisherigen Studien mit TNF-alpha-Antagonisten, so auch die erwähnten ATTRACT, ARMADA und TEMPO, um-

fassten Patienten mit schon mehrjährigem Krankheitsverlauf. Die nächste Generation von Studien wird sich daher auf Patienten mit kurz zurückliegendem Erkrankungsbeginn richten und ausschlaggebend sein, um das Konzept der günstigen Gelegenheit für den Therapiebeginn zu bestätigen oder zu widerlegen. Dann wird man über den Nutzen der herkömmlichen DMARD, der biologischen Antirheumatika und der möglichen Kombinationen aller dieser Wirkstoffe mehr Klarheit haben.

1. Armin Schnabel (Sana Rheumazentrum Baden-Württemberg, Klinik für Internistische Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Wildbad/BRD): *Disease-modifying antirheumatic drugs: enhancing efficacy by combination. Lancet 2004; 363: 670–671.*

2. Lars Klareskog (Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institute/Karolinska Hospital, Stockholm/S) et al.: *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 675–681.*

Halid Bas

Interessenlage: AS deklariert, keine Interessenkonflikte zu haben. LK und die Mitautoren der TEMPO-Studie deklarieren Beraterfunktionen für den Sponsor Wyeth sowie auch andere Pharmafirmen mit Interessen in diesem Gebiet.