

# Psoriasisarthritis

## Was bringt der Wechsel des TNF-Inhibitors?

Aus einer gross angelegten Beobachtungsstudie geht hervor, dass bei Patienten mit Psoriasisarthritis häufig ein Wechsel des Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitors vorgenommen wird, meist aufgrund mangelnder Wirksamkeit. Die Ansprechrates sind nach einem Wechsel zwar geringer, zwei Jahre nach Behandlungsbeginn mit dem ersten TNF-Blocker hatte jedoch etwa die Hälfte der umgestellten Patienten ein klinisches Ansprechen erreicht. Der Wechsel des Präparats kann somit nach einem Behandlungsfehlschlag von Nutzen sein.

### ARTHRITIS & RHEUMATISM

Die Psoriasisarthritis (PA) umfasst ein breites Spektrum an Erkrankungsmanifestationen wie Arthritis, Enthesitis, Daktylitis oder Spondylitis ankylosans. Diese Diversität der Symptome erfordert eine individuelle Behandlung und stellt für den behandelnden Arzt eine Herausforderung dar. Methotrexat und andere erkrankungsmodifizierende antirheumatische Medikamente sind gängige First-Line-Optionen zur Behandlung. Bei einem Fehlschlag dieser Medikamente haben sich Inhibito-

ren des Tumornekrosefaktors alpha (TNF-Inhibitoren, TNFI) in randomisierten klinischen Studien als wirksam erwiesen. Hier erreichten 40 bis 60 Prozent der Patienten ein 20-prozentiges Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20-Ansprechen). Derzeit sind in Dänemark vier TNFI mit unterschiedlicher chemischer Struktur und unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften zur Behandlung der PA zugelassen. Dies sind Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®) und Golimumab (Simponi®).

Ist ein TNFI nicht ausreichend wirksam oder treten Nebenwirkungen auf, liegt ein Wechsel zu einem anderen Präparat nahe. Die Evidenz zum Nutzen einer Umstellung ist bis anhin jedoch gering und stammt zudem vor allem aus kleinen Studien. Dänische Wissenschaftler untersuchten nun kürzlich in einer gross angelegten Beobachtungsstudie bei PA-Patienten aus der Routineversorgung die Häufigkeit und die Gründe für einen Wechsel des TNFI und evaluierten zudem das Behandlungsansprechen und die Medikamententreue («drug survival») sowie deren Prädiktoren.

### Methoden

Die Autoren führten eine observationelle Kohortenstudie unter Nutzung des dänischen DANBIO-Registers durch. In diesem Register sind Daten von mehr als 10 Jahren prospektivem Follow-up zu Patienten mit entzündlichen Arthritiden zusammengestellt. In DANBIO sind zudem mehr als 90 Prozent der Erwachsenen erfasst, die aufgrund einer rheumatoiden Erkrankung in der Routinepraxis mit Biologicals behandelt werden.

In die Beobachtungsstudie wurden Patienten aus DANBIO mit der Diagnose einer PA eingeschlossen. Der funktionelle Status wurde anhand des Health Assessment Questionnaire (HAQ) er-

hoben. Die Erkrankungsaktivität evaluierten die Wissenschaftler über den 28-Joint Disease Activity Score (DAS28), den Wert des C-reaktiven Proteins (CRP-Wert [Normbereich  $\leq 10$  mg/l]) und visuelle Analogskalen (VAS) für das Allgemeinbefinden, für Schmerzen und für Fatigue nach Einschätzung des Patienten und VAS für die Gesamteinschätzung des Arztes. Das «drug survival» definierten sie als Anzahl der Tage, an denen ein Patient mit einem bestimmten Medikament behandelt wurde. Das klinische Ansprechen zeigte sich über das Erreichen eines ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechens oder als gutes Ansprechen gemäss den Kriterien der European League against Rheumatism (EULAR-Ansprechen). Die Autoren evaluierten die Krankheitsaktivität zu Beginn der Studie (Baseline) sowie in den Monaten 3 und 6. Das langfristige Behandlungsansprechen wurde nach 2 Jahren ermittelt.

### Ergebnisse

In die Studie wurden 1422 PA-Patienten eingeschlossen, die zuvor noch keine Biologicals erhalten hatten und bei Beginn mit dem ersten TNFI in das DANBIO-Register aufgenommen worden waren. Etwa die Hälfte der Teilnehmer (49%) waren Frauen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 48 (39–56) Jahren. Die durchschnittliche Zeit bis zu einem Wechsel des TNFI betrug 2,3 Jahre (Interquartilbereich IQR: 1,0–4,3 Jahre).

Von den 1422 Patienten wechselten 548 (39%) zu einem zweiten Biological, 632 (39%) wurden weiterhin mit dem ersten TNFI behandelt, und 242 (17%) beendeten die Behandlung ohne Umstellung auf ein anderes Präparat. Die Hauptgründe für einen Wechsel waren mangelnde Wirksamkeit (311 Patienten, 57% der TNFI-Wechsel) und unerwünschte Wirkungen (152 Patienten, 28%).

Von den 548 Patienten, die mit einem zweiten TNFI begannen, setzten 245 diese Behandlung fort, 189 (34%) von ihnen wechselten zu einem dritten Präparat, und 144 Patienten beendeten die Behandlung, ohne mit einem weiteren Präparat zu beginnen. Der Hauptgrund für den Wechsel zu einem dritten Präparat war ebenfalls mangelnde Wirksamkeit (118 Patienten, 62%). Von den 189 Patienten wechselten 57 Patienten

## Merksätze ....

- ❖ Ein Wechsel des TNF-Inhibitors kommt bei PA-Patienten in der klinischen Praxis häufig vor. Hauptgründe sind mangelnde Wirksamkeit und Nebenwirkungen.
- ❖ Ansprechrates und Medikamententreue nehmen nach jedem Wechsel ab. Dennoch erreichen viele Patienten mit einem anderen Präparat ein klinisches Ansprechen.

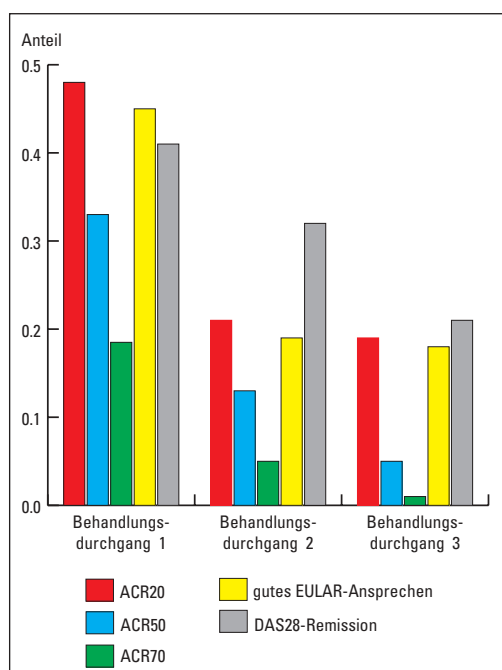


Abbildung: Anteil der Patienten, die innerhalb von 3 bis 6 Monaten ein klinisches Ansprechen während des ersten, zweiten und dritten Behandlungsdurchgangs erreichten (ACR20/50/70: 20/50/70-prozentiges Ansprechen nach Kriterien des American College of Rheumatology; modifiziert nach Glinthorg et al.)

zu einem vierten Präparat, und 20 dieser 57 Teilnehmer zu einem fünften.

Frauen wechselten den TNFI häufiger als Männer (56%/45%). Bei den Wechslern lagen bei Beginn mit dem ersten TNFI im Vergleich zu Patienten, die nicht umstellten, eine kürzere Erkrankungsdauer (3 Jahre/4 Jahre) und höhere Werte auf der HAQ-Skala vor, und sie wiesen zudem höhere Werte im DAS28, auf der VAS-Schmerzskala und in den Fatigue-Scores auf (alle  $p < 0,05$ ).

Die Krankheitsaktivität war im ersten, zweiten und dritten Behandlungsdurchgang nach jeweils 3 und 6 Monaten im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert. Während des ersten Behandlungsdurchgangs lag der Anteil der Patienten, die innerhalb von 3 bis 6 Monaten ein ACR20-Ansprechen erreichten, bei 47 Prozent (NNT = 2,2), während des zweiten Durchgangs bei 22 Prozent (NNT = 4,5) und während des dritten bei 18 Prozent (NNT = 5,3). Die ACR50-Ansprechraten unter dem ersten, zweiten und dritten TNFI betragen 33, 13 und 6 Prozent, und die ACR70-Ansprechraten lagen bei 17, 5 und 2 Prozent. Ähnliche Verläufe der

Ansprechraten wurden auch im Hinblick auf das gute EULAR-Ansprechen (45%, 19%, 17%) und die DAS28-Remission (43%, 34%, 22%) beobachtet. Im Vergleich zum ersten Behandlungsdurchgang waren die Ansprechraten unter dem zweiten und dem dritten TNFI somit insgesamt signifikant geringer (alle  $p < 0,05$ ; siehe *Abbildung*). Nach zwei Jahren hatten 57 Prozent der Nichtwechsler und 47 Prozent der Wechsler ein ACR20-Ansprechen erreicht ( $p = 0,1$ ). Ein ACR50-Ansprechen wurde bei 54 Prozent der Nichtwechsler und bei 32 Prozent der Wechsler beobachtet, und ein ACR70-Ansprechen erreichten 35 Prozent der Nichtwechsler und 17 Prozent der umgestellten Patienten. Ein gutes EULAR-Ansprechen zeigte sich bei 60 Prozent der Nichtwechsler und bei 41 Prozent der Wechsler ( $p < 0,001$ ).

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse waren männliches Geschlecht ( $p = 0,02$ ), weniger schmerzempfindliche Gelenke ( $p = 0,004$ ) und niedrige VAS-Fatigue-Scores ( $p = 0,007$ ) Prädiktoren für ein längeres «drug survival» des zweiten TNFI. Auch bei Patienten, die in früheren Jahren mit dem zweiten TNFI begannen, zeigte sich ein längeres «drug survival» ( $p = 0,03$ ). Die Erkrankungsdauer und die Baseline-Werte an CRP oder auf den HAQ-, DAS28- und VAS-Skalen sowie die Anwendung/Nichtanwendung von Methotrexat oder der Typ des TNFI (aktueller oder vorheriger) waren für das «drug survival» nicht statistisch signifikant. Der Grund für das Absetzen des ersten TNFI und das Alter wirkten sich ebenfalls nicht signifikant auf das «drug survival» aus. In der multivariaten Cox-Regression erwies sich ein niedriger VAS-Fatigue-Score als einziger Prädiktor für ein längeres «drug survival». Niedrige Scores bezüglich geschwollener Gelenke und niedrige HAQ-Scores bei Beginn mit dem zweiten TNFI waren prädiktiv für ein ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechen und für ein gutes EULAR-Ansprechen.

### Diskussion

Aus der Studie geht hervor, dass ein Wechsel des TNFI in der klinischen Praxis häufig vorkommt und die meisten Patienten in einem Zeitraum von 2,3 Jahren wechseln. Ansprechraten und «drug survival» nahmen nach dem

Wechsel vom ersten auf das zweite oder dritte Präparat jeweils ab. In der Mehrheit der Fälle wurde aufgrund mangelnder Wirksamkeit gewechselt, danach folgt ein Wechsel aufgrund von Nebenwirkungen.

In Übereinstimmung mit älteren Studien lag bei den wechselnden Patienten zu Behandlungsbeginn eine höhere Krankheitsaktivität vor, und Frauen wechselten häufiger als Männer. Eine höhere Baseline-Krankheitsaktivität wurde auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylitis ankylosis (SA) beobachtet, die das Präparat wechselten, was vermutlich auf eine schwerere oder refraktäre Erkrankung hinweist. Im Zusammenhang mit RA, SA und PA zeigten sich bei Frauen ein kürzeres «drug survival» und eine geringere Wirksamkeit von TNFI als bei Männern. Weshalb und in welcher Weise das Geschlecht die Wirksamkeit der TNF-Blocker beeinflusst, ist noch wenig bekannt.

Neue EULAR-Richtlinien empfehlen den Wechsel zu einem zweiten Präparat bei einem Behandlungsfehlschlag mit dem ersten. Diese Strategie wird nach Ansicht der Autoren durch die Daten ihrer Beobachtungsstudie gestützt. Hier waren die ACR20-Ansprechraten zwischen Wechslern und Nichtwechslern bei der Evaluierung nach 2 Jahren vergleichbar, und annähernd die Hälfte der Wechsler hatte ein ACR20-Ansprechen und/oder ein gutes EULAR-Ansprechen erreicht. Darüber hinaus wurde eine signifikante Reduzierung der Krankheitsaktivität innerhalb von 3 Monaten nach Beginn mit dem zweiten TNFI im Vergleich zur Baseline beobachtet, und ein ähnlicher Trend wurde auch nach dem Wechsel auf ein drittes Präparat festgestellt. Somit nahm die Krankheitsaktivität jeweils bei Einführung eines neuen TNFI ab, was zeigt, dass ein Wechsel bei manchen PA-Patienten von Nutzen sein kann. ❖

### Petra Stölting

Quelle: Glinthorg B et al.: Clinical response, drug survival and predictors thereof among 548 switchers of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy in psoriatic arthritis. Results from the Danish nationwide DANBIO registry. Arthritis & Rheumatism. doi: 10.1002/art.37876.

Interessenkonflikte: keine deklariert