

Therapie der rheumatoiden Arthritis

Wann und wie absetzen bei Remission?

Die Auswahl von Therapien bei rheumatoider Arthritis hat sich in den letzten Jahren stetig vergrößert. Zu den Fragen, welche Therapie gewählt werden soll, wenn Methotrexat versagt, und wann die Medikation nach Erreichen der Remission abgesetzt werden kann, gab Prof. Diego Kyburz an den Berner Tagen der Universitätsklinik für Rheumatologie und Immunologie ein kurzes Update.

Wie soll die Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) angepasst werden, wenn Methotrexat (MTX) nur noch ungenügend wirkt? Um diese Frage zu beantworten, können gemäss Kyburz verschiedene Vergleichsstudien mit Biologika bei Patienten mit MTX-Versagen herangezogen werden. Beispielsweise zeigte Abatacept in der AMPLE-Studie eine ähnliche Wirkung wie der TNF- α -Hemmer Adalimumab (1), in der ADACTA-Studie war Tocilizumab Adalimumab überlegen (2). Auch die Januskinase-(JAK-)-Hemmer wurden gegen Adalimumab getestet: In der ORAL-Strategy-Studie zeigte Tofacitinib eine Nichtunterlegenheit gegenüber Adalimumab (3), und Baricitinib schnitt in der RA-BEAM-Studie gegenüber Adalimumab besser ab (4). Eine kürzlich publizierte Vergleichsstudie von Upadacitinib und Adalimumab untersuchte den Einfluss nach 12 Wochen auf den DAS28-CRP (DAS28: disease activity score für 28 Gelenke, basierend auf dem CRP-Spiegel [C-reaktives Protein]). Die Studie war im primären Endpunkt auf eine Nichtunterlegenheit ausgelegt und im sekundären Endpunkt auf eine Überlegenheit. 303 Patienten erhielten Upadacitinib und 309 Patienten Adalimumab. Der CRP-Spiegel sank nach 12 Wochen unter Upadacitinib signifikant stärker als unter dem TNF- α -Hemmer ($-2,52$ vs. $-2,00$; Differenz $-0,52$ Punkte; 95%-Konfidenzintervall: $-0,69$ bis $-0,35$; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p < 0,001$ für Überlegenheit). Auch der Anteil an Patienten, die nach 12 Wochen eine Remission erreicht hatten, war unter dem JAK-Hemmer signifikant höher als unter dem TNF- α -Hemmer (30 vs. 13,3%). Während der Behandlung traten unter Upadacitinib allerdings mehr und schwerere Nebenwirkungen auf, die auch häufiger zum Therapieabbruch führten (5).

Remission erreicht – Medikation absetzen?

Mit den heutzutage verfügbaren Therapien kann immer häufiger eine Remission erreicht werden, was ein Absetzen der Medikationen ermöglicht. Was und in welcher Reihenfolge abgesetzt werden soll, untersuchte eine randomisierte Studie mit 189 Patienten, die unter einem csDMARD (conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug), meist MTX, plus TNF- α -Hemmer (biological DMARD, bDMARD) seit mehr als 3 Monaten in Remission waren ($DAS44 \leq 2,4$). Bei der einen Hälfte der Patienten wurde im ersten Jahr das csDMARD abgesetzt, im zweiten Jahr dann der TNF-Hemmer. Bei der anderen Hälfte war das Vorgehen

umgekehrt. Dabei interessierte als erster Endpunkt die Krankheitsschubrate nach 2 Jahren, in zweiter Linie der Anteil Patienten in medikationsfreier Remission.

Es zeigte sich, dass die Reihenfolge bezüglich der Schubrate keine Rolle spielte: Nach 2 Jahren lag sie bei 61 beziehungsweise 62 Prozent. Auch die Krankheitsaktivität und die radiografische Progression unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht. Der Anteil der Patienten, die nach 2 Jahren noch in Remission waren, war aber insgesamt klein: 20 Prozent bei den Patienten, die erst das csDMARD abgesetzt hatten, und 11 Prozent bei den Patienten, die mit dem TNF-Hemmer zuerst aufgehört hatten. Eine Analyse der totalen Kosten habe keinen Unterschied zwischen den beiden Strategien gezeigt (6), sodass finanzielle Überlegungen bei der Reihenfolge keine Rolle spielen müssten, so Kyburz. Eine weitere Studie ging der Frage nach, bei welchen Patienten ein Biologikum erfolgreich reduziert werden kann. Dazu wurden Schweizer Registerdaten von RA-Patienten analysiert, die eine DAS28-Remission anhand der Blutsenkungsgeschwindigkeit (DAS28-ESR) erreicht und ihr bDMARD abgesetzt hatten. Von Interesse war die Zeitdauer bis zum Remissionsverlust oder Wiederbeginn der bDMARD-Therapie. Von 318 Patienten in biologikumfreier Remission flammte bei 241 (76%) die Erkrankung nach 0,9 Jahren wieder auf. Bei Frauen dauerte die Remission in der Regel kürzer, ebenso bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 4 Jahre und bei solchen, die die strikteren CDAI-Remissionskriterien (CDAI: Clinical Disease Activity Index) vor Absetzen nicht erfüllt hatten. Die Remission hielt dagegen länger an bei Patienten, die während der biologikumfreien Zeit noch mit einem csDMARD weiterbehandelt wurden (7).

Strengere Kriterien für ein Absetzen der Biologika, das heisst eine Krankheitsdauer < 4 Jahre, eine Remission nach CDAI-Definition und eine begleitende csDMARD-Therapie, erhöhten die Chance auf eine längere Remissionsdauer, so Studienmitautor Kyburz abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Rheumatoide Arthritis», Berner Tage der Universitätsklinik für Rheumatologie und Immunologie, 30. April 2021, virtuell.

Referenzen:

1. Schiff M et al.: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1): 86-94.
2. Gabay C et al.: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-1550.
3. Fleischmann R et al.: Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-468.
4. Taylor PC et al.: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-662.
5. Fleischmann R et al.: Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-1800.
6. van Mulligen E et al.: Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1174-1181.
7. Arnold S et al.: Discontinuation of biologic DMARDs in a real-world population of patients with rheumatoid arthritis in remission: outcome and risk factors. *Rheumatology (Oxford).* 2021;keab343.