

## Rheumatoide Arthritis

# In welchen Situationen ist eine Monotherapie ausreichend?

**Zwar ist nach ungenügendem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) eine Kombinationsbehandlung indiziert, in der Praxis aber wegen MTX-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht immer durchführbar. Wann eine Monotherapie infrage komme und mit welchen Wirkstoffen, erklärte Prof. Kyburz, Chefarzt Rheumatologie, Universitätsspital Basel, am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR).**

Die Geschichte der Kombinationstherapien bei rheumatoider Arthritis (RA) reicht weit zurück. In der Praxis kommen aber Monotherapien durchaus häufig zum Einsatz. So erhielten gemäss den Registerdaten des Swiss Clinical Quality Management (SCQM) 21 bis 34 Prozent der RA-Patienten eine Monotherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) oder einem zielgerichteten synthetischen Wirkstoff (tsDMARD) (1). Schon ältere Studien mit den Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Hemmern Etanercept (Enbrel® oder Biosimilars) und Adalimumab (Humira® oder Biosimilars) hatten gezeigt, dass zwischen den Monotherapien dieser Wirkstoffe und Methotrexat (MTX) allein keine Unterschiede im klinischen Ansprechen bestanden, hingegen die jeweilige Kombinationstherapie zusammen mit MTX den beiden Monotherapien signifikant überlegen war (2, 3).

### Kombinationsbehandlung bei MTX-IR vorziehen

Einen Hinweis, dass eine Monotherapie bei mittelschwerer bis schwerer RA ein gangbarer Weg ist, gab die AMBITION-Studie mit Tocilizumab (TCZ, Actemra®) bei Patienten, die entweder MTX-naiv waren oder in den vorangegangenen sechs Monaten kein MTX erhalten hatten (4). In der heutigen Praxis wird man eine Monotherapie mit einem Biologikum (bDMARD) aber erst nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen MTX-Behandlung einsetzen. Dies wurde in der ACT-RAY-Studie untersucht (5). Patienten mit ungenügendem MTX-Ansprechen (MTX insufficient response, MTX-IR) erhielten entweder TCZ als Add-on oder wechselten zu TCZ als Monotherapie. Dabei ergab sich kein Unterschied im klinischen Ansprechen, die Monotherapie war also ebenso gut wie die Kombinationsbehandlung (MTX + TCZ). In der Kombinationsgruppe war jedoch der Anteil der Patienten ohne radiologische Progression signifikant höher.

Mit Verfügbarkeit der Januskinase-(JAK-)Hemmer als Vertreter der tsDMARD wurde in der ORAL-Start-Studie auch der Beginn einer Therapie bei MTX-naiven Patienten entweder mit MTX oder mit Tofacitinib (Tofa, Xeljanz®) in zwei verschiedenen Dosierungen (5 mg und 10 mg pro Tag) verglichen (6). Hinsichtlich Symptomatik und Krankheitsprogression erwies sich der JAK-Hemmer in Monotherapie gegen-

über MTX als überlegen. Dies traf auch für den JAK-Hemmer Baricitinib (Olumiant®) zu, der sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit MTX der Monotherapie mit MTX überlegen war (7). In einer weiteren Studie wurden die Kombinationen Tofacitinib plus MTX, Adalimumab plus MTX sowie Tofacitinib als Monotherapie bei Patienten mit MTX-IR untersucht (8). Tofacitinib plus MTX war Adalimumab plus MTX bei diesen Patienten nicht unterlegen. Für die Tofacitinib-Monotherapie konnte die Nichtunterlegenheit im Vergleich mit den beiden Kombinationen jedoch nicht bewiesen werden. «Die Kombinationsbehandlung ist also bei MTX-IR vorzuziehen. Ist jedoch eine Monotherapie notwendig, weil MTX nicht gegeben werden kann, ist eine Monotherapie entweder mit IL-6-Hemmern oder JAK-Inhibitoren vorzuziehen», resümierte Kyburz. Diese Strategie findet sich auch in den aktuellen EULAR-Empfehlungen (9).

### TNF-Hemmer: Monotherapie nur bei tiefer Krankheitsaktivität

Ist es möglich, bei Patienten unter einer MTX-haltigen Kombinationstherapie das MTX wegzulassen, also sekundär zu einer Monotherapie überzugehen? Dieser Frage ging eine kanadische Studie nach (10). RA-Patienten unter der Kombination Etanercept (Eta) plus MTX wurden nach sechs Monaten zur Monotherapie mit Eta oder zur Fortführung der Kombinationsbehandlung randomisiert. Die Nichtunterlegenheit der Monotherapie liess sich nicht nachweisen. In der Untergruppe der Patienten mit tiefer Krankheitsaktivität (gemessen am low disease activity score, LDAS) war die Monotherapie jedoch gleich gut wie die Kombination. «Bei Patienten, die unter einer Kombinationsbehandlung mit TNF-Hemmer und MTX stehen, kommt ein Weglassen von MTX also nur bei niedriger Krankheitsaktivität in Betracht», kommentierte Kyburz.

### Welche MTX-Dosierung ist bei Kombinationstherapie sinnvoll?

Eine weitere Frage stellt sich für die ausreichende Dosierung von MTX im Rahmen einer Kombinationsbehandlung. In der CONCERTO-Studie erhielten Patienten mit früher RA Adalimumab in Kombination mit verschiedenen MTX-Do-

## Welche Medikamente sind in der Schweiz zur Monotherapie bei rheumatoider Arthritis zugelassen?

### TNF-Hemmer

- Etanercept
- Adalimumab
- Certolizumab

### IL-6-Hemmer

- Tocilizumab
- Sarilumab\*

### T-Zell-Aktivierungshemmer

- Abatacept

### JAK-Hemmer

- Tofacitinib
- Baricitinib\*

\* nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Methotrexat

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ Monotherapien (mit konventionellen oder neueren DMARD) sind in der Praxis nicht selten.
- ▶ Ist eine Monotherapie notwendig, weil MTX nicht gegeben werden kann, ist eine Monotherapie entweder mit IL-6-Hemmern oder JAK-Inhibitoren vorzuziehen.
- ▶ Der sekundäre Übergang von der Kombinations- zur TNF-Hemmer-Monotherapie kommt bei einer Kombination aus TNF-Hemmer und MTX nur bei niedriger Krankheitsaktivität in Betracht.

sierungen (2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg pro Woche) (11). Dabei ergab sich ein signifikanter Trend für besseres Ansprechen mit steigenden MTX-Dosierungen, allerdings zeigte sich zwischen wöchentlich 10 mg und 20 mg MTX kein Wirksamkeitsunterschied mehr. Für den synergistischen Effekt mit dem TNF-Hemmer sind also 10 mg MTX ausreichend. ▲

### Halid Bas

Quelle: «Monotherapie bei RA: Was ist die Evidenz?», Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, 5. und 6. September 2019 in Interlaken.

### Referenzen:

1. Kyburz D et al.: 2016 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(Suppl 10): 1-4550.
2. Klareskog L 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(9410): 675-681.
3. Breedveld FC et al.: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 26-37.
4. Jones G et al.: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 88-96.
5. Dougados M et al.: Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): 803-809.
6. Lee EB et al.: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370(25): 2377-2386.
7. Fleischman R et al.: Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(3): 506-517.
8. 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.
9. Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960-977.
10. Pope JE et al.: The Canadian methotrexate and etanercept outcome study: a randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2144-2151.
11. Burmester GR et al.: Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1037-1044.