

## Biologika – reicht auch die halbe Dosis?

**Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis, die unter der zugelassenen Dosierung von Etanercept/Methotrexat eine Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität erreicht hatten, führte eine Fortsetzung der Behandlung mit der halben Dosis Etanercept nicht zu einer bedeutsamen Einbusse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Wechsel zu einer Methotrexat-monotherapie oder zu Plazebo war dagegen mit signifikanten Verschlechterungen bezüglich patientenzentrierter Endpunkte verbunden.**

### Journal of Rheumatology

Mit TNF-(Tumornekrosefaktor-)alpha-Hemmern kann bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) eine klinische Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität erzielt werden. Das Erreichen dieser Behandlungsziele ist von grosser Bedeutung, und in früheren Stadien der Erkrankung sind diese (fast) krankheitsfreien Phasen mit einem ausgeprägteren klinischen Langzeitnutzen verbunden als bei fortgeschrittener RA. Die Remission oder eine Verminderung der Werte auf dem DAS-28 (28-joint Disease Activity Score) sind nicht nur mit weniger Gelenkschädigungen und einer besseren Funktion, sondern auch mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, HRQOL) verbunden. Zur Evaluierung von Behandlungseffekten bezüglich der HRQOL werden patientenbezogene Endpunkte (patient-reported outcomes, PRO) herangezogen.

Da RA-Patienten eine lebenslange Behandlung benötigen, sind möglichst niedrige Dosierungen von Biologika und krankheitsmodifizierenden Medikamenten (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) erstrebenswert.

In einer Analyse der Studie PRIZE (The Productivity and Remission in a Randomized Controlled Trial of Etanercept versus Standard Care in Early Rheumatoid Arthritis) untersuchten Piotr Wiland von der medizinischen Universität Warschau (Polen) und seine Arbeitsgruppe deshalb, ob das Behandlungsansprechen bezüglich PRO bei Patienten mit früher, mässiger bis schwerer RA, die unter der vollen zugelassenen Dosis von Etanercept (ETN; Enbrel®) und Methotrexat (MTX; z.B. Methotrexat Teva®, Methotrexat Pfizer) eine Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität erreicht hatten, auch mit der halben ETN-Dosis oder bei Absetzen von Medikamenten erhalten werden kann.

### PRIZE-Studie

Im Rahmen der PRIZE-Studie wurden alle Patienten zunächst über 52 Wochen mit ETN (50 mg/Woche) und MTX (10–25 mg/Woche) behandelt. Patienten, die in Woche 39 eine DAS-28-Erythrozytensedimentationsrate (ESR)  $\leq 3,2$  und in Woche 52 eine DAS-28-ESR  $< 2,6$  erreicht hatten, erhielten in einer zweiten Phase über 39 Wochen doppelblind randomisiert ETN 25 mg/Woche plus MTX, eine MTX-Monotherapie oder Plazebo. Bei Patienten, die in Woche 39 der zweiten Phase eine DAS-28-Remission (DAS-ESR:  $< 2,6$ ) oder eine geringe Krankheitsaktivität (DAS-ESR: 2,6–3,2) erreicht hatten, wurden in einem dritten Behandlungsabschnitt alle Medikamente abgesetzt. Die Beobachtungsdauer betrug 26 Wochen (Woche 39–65). In der Tabelle sind die PRO zur Evaluierung der HRQOL aufgeführt.

### Ergebnisse

Von den 306 Patienten der ersten offenen Behandlungsphase wurden 193 in die zweite doppelblinde Phase übernommen. Bei 131 Patienten wurden in der dritten Phase alle Medikamente abgesetzt.

Zu Beginn der Induktionsphase betrug der Anteil der Patienten, die einen PASS aufwiesen, 24,8 Prozent, in Woche 52 hatten 93,6 Prozent einen akzeptablen symptomatischen Zustand erreicht. Zudem wurde mit ETN-50/MTX eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf den Skalen von EQ-5D-Index, EQ-5D-VAS, SF-36-PCS und SF-36-MCS sowie FACIT-F erzielt. Auch die Arbeitsfähigkeit der Patienten verbesserte sich. Der Anteil der Patienten mit hohen Werten auf dem RA-WIS war nach einem Jahr ETN-50/MTX signifikant geringer als zu Behandlungsbeginn (2,2% vs. 32,4%;  $p < 0,001$ ). Bei Angestellten wurden signifikante positive Veränderungen auf der WPAI-RA-Skala bezüglich der Parameter Präsentismus, Absentismus und Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit beobachtet ( $p < 0,001$ ).

In der zweiten Phase (Woche 0–39) kam es bei Patienten mit halbiertem ETN-Dosis (25 mg/Woche + MTX) zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Verschlechterung bezüglich der meisten PRO-Parameter. Ein Wechsel zu Plazebo oder zur MTX-Monotherapie war dagegen mit einer signifikanten Verschlechterung verbunden. Unter ETN-25/MTX blieb auch die Arbeitsfähigkeit besser erhalten. So wurde unter der MTX-Monotherapie und unter Plazebo bis Woche 39 eine signifikant ausgeprägtere Verschlechterung der WPAI-RA-Werte bezüglich des Präsentismus und der Aktivitätsbeeinträchtigung beobachtet als in der Gruppe, die ETN-25/MTX erhalten hatte ( $p \leq 0,05$ ).

In der dritten Phase (Woche 39–65) nahmen die in der Induktionsphase erreichten Verbesserungen der PRO-Parameter nach Absetzen der aktiven Medikamente (ETN oder MTX) kontinuierlich wieder ab.

### Diskussion

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die unter der vollen ETN/MTX-Dosis erzielten Verbesserungen bezüglich patientenzentrierter Endpunkte

## MERKSÄTZE

- ❖ Bei manchen RA-Patienten kann die Etanerceptdosis bei Remission oder geringer Krankheitsaktivität ohne signifikante Verschlechterung der HRQOL reduziert werden.
- ❖ Ein Wechsel zu MTX allein oder ein Absetzen aller Medikamente ist mit einer deutlichen Verschlechterung der HRQOL verbunden.

Tabelle:

**Patientenbezogene Endpunkte** (nach Wiland et al. 2016)

| Messinstrument | Skalenwerte | Klinisch bedeutsame Veränderung             | Bedeutung hoher Werte                                                                            | Normalwerte Allgemeinbevölkerung   |
|----------------|-------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| PASS           | Ja/Nein     | –                                           | problematische Symptome                                                                          | –                                  |
| EQ-5D-Index    | 0–1         | $\geq 0,05$                                 | bessere Lebensqualität                                                                           | 0,87                               |
| EQ-5D-VAS      | 0–100 mm    | –                                           | bessere Gesundheit                                                                               | 82,5                               |
| SF-36-PCS      | 0–100       | 2,5–5 Verbesserung,<br>0,8 Verschlechterung | bessere Lebensqualität                                                                           | 50                                 |
| SF-36-MCS      | 0–100       | 2,5–5 Verbesserung,<br>0,8 Verschlechterung | bessere Lebensqualität                                                                           | 50                                 |
| FACIT-F        | 0–52        | 15,9                                        | weniger Fatigue                                                                                  | Durchschnitt: 43,6<br>Median: 47,0 |
| RA-WIS         | 0–23        | $\geq 5$                                    | hohes Risiko<br>für Arbeitsunfähigkeit: > 17<br>mittleres Risiko: 10–17<br>geringes Risiko: < 10 | –                                  |
| WPAI-RA        | 0–100%      | 7%                                          | stärkere Beeinträchtigung                                                                        | –                                  |

PASS: Patient Acceptable Symptom State; VAS: visuelle Analogskala; SF-36 PCS: Medical Outcomes Study Short Form – Physical Component Summary; SF-36 MCS: Mental Component Summary; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, RA-WIS: Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis; WPAI-RA: Work Productivity Impairment Questionnaire – Rheumatoid Arthritis.

nach Eintritt einer Remission bei manchen RA-Patienten auch mit der halben Dosis aufrechterhalten werden können. Eine Reduzierung der Medikamentendosis – auch eine temporäre – könnte mit geringeren Langzeitneben-

wirkungen verbunden sein und käme dem Wunsch vieler Patienten nach weniger Medikamenten ohne Einbuße der HRQOL entgegen.

Petra Stölting

Quelle: Wiland P et al.: The effect of reduced or withdrawn etanercept-methotrexate therapy on patient-reported outcomes in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2016; 43(7): 1268–1277.

Interessenkonflikte: Die PRIZE-Studie wurde von Pfizer finanziert. Alle 10 Autoren der referierten Studie haben Honorare von Pfizer erhalten oder sind dort angestellt.