DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 53; Ausgabe 07 / 2013

Zweitlinientherapie der Rheumatoiden Arthritis nach Versagen von Methotrexat

Die Prognose der Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) ist in den letzten 20 Jahren deutlich besser geworden (1). Dazu haben eine frühere Diagnose und bessere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beigetragen (2). Zu den Wirkstoffen zählen Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (= sog. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs = DMARDs = Basistherapeutika) sowie Biopharmazeutika (biologische DMARDs), die meist gegen Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor alfa (TNF-alfa) gerichtet sind (vgl. 3). Ein großer Teil der Patienten, bei denen die Diagnose RA gestellt wird, kann in Remission gebracht und stabil gehalten werden (1, 2). Leider sind die Kosten der Therapie, vorwiegend durch die Preise der Biopharmazeutika, erheblich gestiegen und höher als die Behandlungskosten anderer chronischer Erkrankungen wie z.B. Diabetes (4). In der Ersttherapie bei RA wird meist MTX eingesetzt, aber nur bei 30% der Patienten reicht diese Monotherapie aus, um die Krankheitsaktivität zurückzudrängen und niedrig zu halten (5). Bei Patienten, die nicht auf MTX ansprechen, ist die Zugabe weiterer DMARDs der Zugabe von Plazebo überlegen (6-9). Zurzeit werden meist Biopharmazeutika hinzugegeben. Bisher gibt es aber nur wenige Studien, die diese beiden Strategien direkt miteinander vergleichen. Wir haben über erste Ergebnisse der Zweitlinientherapie mit MTX plus Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin versus MTX plus Infliximab berichtet (5-7). Im ersten Jahr war die Therapie mit Infliximab überlegen. Der Vorteil glich sich im zweiten Jahr jedoch aus. Nun wurde eine weitere Studie zur Zweitlinientherapie im N. Engl. J. Med. vorgelegt (10).

Diese doppeltblinde randomisierte kontrollierte Studie rekrutierte 353 Patienten (18 Jahre oder älter, im Mittel 57 Jahre) mit aktiver RA (DAS28 ≥ 4,4 Punkte) trotz mindestens 12 Wochen langer Ersttherapie mit MTX in einer Dosierung von 15-25 mg/Woche. Eine Gruppe bekam weiterhin MTX in der individuellen Dosis bei Eintritt in die Studie plus Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin, die andere weiterhin MTX plus den TNF-alfa-Inhibitor Etanercept (Enbrel®; 50 mg/Woche). Glukokortikoide durften bis zu einer Dosis von 10 mg Prednison/d weiter eingenommen werden. Patienten, die nach 24 Wochen auf die Zusatztherapie nicht ansprachen, wurden dann verblindet in die andere Gruppe gewechselt. Als primäres Behandlungsergebnis wurde eine Besserung des Krankheitsaktivitätsindexes DAS28 (Disease Activity Score for 28-joint counts) bewertet. Der DAS28-Index umfasst Punkte von 2-10; höhere Werte beschreiben eine höhere Krankheitsaktivität. Ein DAS28 2,6 wird als Remission gewertet. Neben dem DAS28 wurden auch noch verschiedene andere Parameter der Krankheitsaktivität erfasst. Die Studie wurde 48 Wochen lang durchgeführt und war auf eine Nicht-Unterlegenheit ausgelegt. Die Ausgangscharakteristika beider Gruppen waren nicht unterschiedlich.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

In beiden Gruppen hatten sich zwar insgesamt die Symptome unter der Zusatztherapie nach 24 Wochen signifikant gebessert, jedoch benötigten 27% der Patienten in jeder Gruppe wegen unzureichender Wirkung einen Wechsel in die jeweils andere. Nach diesem Wechsel besserten sich die Symptome auch dieser Patienten signifikant (p = 0,001), wobei die Besserung in den beiden neu gebildeten Gruppen nicht unterschiedlich war (p = 0,08).

Gemessen am DAS28 hatten sich die Symptome 48 Wochen nach Beginn der Therapie gebessert, jedoch nicht unterschiedlich: -2,1 bei der Dreifach-Therapie und -2,3 bei Therapie mit MTX plus Etanercept (p = 0,26). Auch in den sekundären Endpunkten, wie radiographischer Progress, Schmerzen, Lebensqualität fanden sich keine Unterschiede in beiden Gruppen. UAW waren insgesamt häufig, aber nicht unterschiedlich (77% bei Dreifach-Therapie vs. 75% Etanercept), darunter schwerwiegende 11% vs. 12%. Gastrointestinale UAW waren unter Dreifach-Therapie häufiger (30% vs. 22%), Infektionen unter Etanercept (25% vs. 37%).

Bei den Kosten ist der Unterschied jedoch erheblich, legt man die Dosierungen zu Grunde, die in dieser Studie eingesetzt wurden. Der Monatsbedarf von Etanercept (vier Fertigspritzen Enbrel® à 50 mg) kostet ca. 1.782 €, der Monatsbedarf von ca. 12 g Hydroxychloroquin (Quensyl®) ca. 19 € und der Monatsbedarf von ca. 60 g Sulfasalazin (z.B. Sulfasalazin-Heyl®) ca. 23 €. Der Preisunterschied beträgt also allein pro Monat > 1.700 €.

Fazit: Bei Patienten mit refraktärer Rheumatoider Arthritis unter Ersttherapie mit Methotrexat ergab sich in dieser Studie kein therapeutischer Unterschied zwischen der Zugabe von Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin oder der Zugabe von Etanercept nach 48 Wochen. Vor Einsatz von Etanercept ist die Dreifach-Kombination Methotrexat plus Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin eine Behandlungsoption. Diese Zweitlinientherapie ist erheblich preisgünstiger.

Literatur

1. McInnes, I.B, undO'Dell, J.R.: Ann. Rheum. Dis. 2010, **69**, 1898; Link zur Quelle Erratum: Ann. Rheum. Dis 2011, **70**,399.
2. Singh,J.A., et al.: Arthritis Care Res. (Hoboken) 2012, **64**, 625. Link zur Quelle
3. http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Biologische-DMARDs.pdf Link zur Quelle
4. Ozminkowski,R.J., et al.: J. Occup. Environ. Med. 2006, **48**, 135. Link zur Quelle
5. vanVollenhoven, R.F., et al. (Swefot = **Swe**dish **F**armac**ot**herapy trial):Lancet 2009, **374**, 459. Link zur Quelle
6. van Vollenhoven,R.F., et al. (Swefot = **Swe**dish **F**armac**ot**herapy trial):Lancet 2012, **379**, 171 Link zur Quelle . Vgl. AMB 2012, **46**, 41.Link zur Quelle
7. Moreland,L.W., et al. (TEAR = **T**reatmentof **E**arly **A**ggressive **R**heumatoid arthritis): ArthritisRheum. 2012, **64**, 2824. Link zur Quelle
8. Lipsky, P.E.,et al.: N. Engl. J. Med. 2000, **343**, 1594. Link zur Quelle
9. Tugwell, P.,et al.: N. Engl. J. Med. 1995, **333**, 137. Link zur Quelle
10. O'Dell, J.R.,et al. (CSP 551RACAT = **RA**: **C**omparison of **A**ctive **T**herapies): N. Engl. J. Med. 2013:. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.