

DMARD bei rheumatoider Arthritis

Wie einsetzen, wann absetzen?

Krankheitsmodifizierende Antirheumatika spielen in den verschiedenen Stadien der Behandlung einer rheumatoiden Arthritis (RA) eine zentrale Rolle. Vor ihrem Einsatz sollten einige Punkte beachtet werden. Mittlerweile gibt es zudem einige Evidenz, wann solche Substanzen in der Behandlung reduziert oder gar ganz abgesetzt werden können.

«In den letzten 20 Jahren haben sich die Therapieoptionen bei RA rasant weiterentwickelt», erklärte Prof. Burkhard Möller, Inselspital Bern. Mittlerweile steht eine umfangreiche Palette an krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Substanzen (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) für die Basistherapie zur Verfügung. Dazu gehören neben den konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD, z. B. Methotrexat [MTX], Sulfasalazin) die Biologika (bDMARD, z. B. Tumornekrosefaktor-[TNF-] α -Hemmer, Anti-Interleukin-[IL-]6-Rezeptor-Antikörper) und die gezielten synthetischen DMARD (targeted sDMARD [tsDMARD], z. B. Januskinase-[JAK-]Inhibitoren). Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und Kortikosteroide werden nicht zur Gruppe der DMARD gezählt. «Bei der RA können Steroide aber wahrscheinlich schon als krankheitsmodifizierend angesehen werden», erläuterte der Referent.

Dos and Don'ts beim DMARD-Einsatz

Die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) (1) empfiehlt, möglichst rasch nach der Diagnose einer RA eine DMARD-Therapie zu beginnen. «Dabei ist es wichtig, den Krankheitszustand beim Start der Behandlung ausreichend zu dokumentieren», betonte Möller. «Vor Therapiebeginn sollte man zudem an den Schutz vor De-novo-Infektionen und vor Exazerbationen latenter Infektionen denken», führte er weiter aus. Es gelte daher, den Impfstatus zu überprüfen und allenfalls notwendige Impfungen durchzuführen (z. B. Diphtherie, Tetanus, Pneumokokken, COVID-19). Je nach Alter der betroffenen Person und geplanter Therapie wird eine Herpes-zoster-Prävention (Shingrix®) empfohlen (Tabelle) (2). Ebenfalls sollte vor Therapiebeginn ein Screening auf Hepatitis B und C, das humane Immundefizienzvirus (HIV) und Tuberkulose eingeplant werden.

Die EULAR empfiehlt MTX, kombiniert mit einer zeitlich begrenzten Gabe von Kortikosteroiden, als Bestandteil der ersten RA-Therapie. «Leiden die Betroffenen unter einer Lungen- oder Lebererkrankung, sollte MTX mit Vorsicht eingesetzt werden», empfahl Möller. Vorbestehende Herzerkrankungen würden im Zusammenhang mit der Wahl der Medikation im weiteren Verlauf der RA-Therapie eine wich-

tige Rolle spielen, daher sollten bei einer manifesten Herzinsuffizienz mit NYHA III oder IV keine TNF- α -Hemmer gegeben werden, und Vorsicht sei mit JAK-Inhibitoren bei Betroffenen mit kardiovaskulären Risikofaktoren geboten, betonte er.

Nach Einleitung der Behandlung sollte gemäss EULAR ein regelmässiges Monitoring stattfinden (alle 1 bis 3 Monate). Zeigt sich nach 3 Monaten keine Verbesserung oder ist das Therapieziel (anhaltende Remission oder tiefe Krankheitsaktivität) nach 6 Monaten nicht erreicht, ist die Therapie anzupassen. «Binden Sie die Betroffenen so weit wie möglich in Ihre Entscheidungen mit ein», riet Möller. «Ist ein bDMARD Bestandteil der Therapie, sollten Sie nicht ohne das Einverständnis des Patienten oder der Patientin vom Originalprodukt auf ein Biosimilar wechseln», schloss er.

bDMARD reduzieren oder absetzen

«Sich über das Thema Therapiestopp Gedanken machen zu können, bedeutet, dass wir mit dem, was wir unseren Patienten heute anbieten, Erfolg haben», erklärte Prof. Diego Kyburz, Universitätsspital Basel, in der Einleitung zu seinem Referat. Anhand von Studiendaten beleuchtete er anschliessend die Resultate unterschiedlicher Absetzstrategien bei Patientinnen und Patienten mit RA unter Kombinationstherapie mit einem csDMARD und einem bDMARD. In der RRR-Studie (3) wurde bei Erkrankten mit etablierter RA (mittlere Krankheitsdauer: 5,9 Jahre) und einem stabilen, tiefen DAS28 (Disease Activity Score an 28 Gelenken; < 3,2) unter Therapie mit MTX und Infliximab das Biologikum abgesetzt. Von 102 Erkrankten befanden sich 1 Jahr nach Absetzen noch 56 in Remission, bei 46 war es zu einem Wiederaufflammen (flare) gekommen. In der PRESERVE-Studie von Smolen et al. (4) wurde zusätzlich der Effekt einer Dosisreduktion eines Biologikums untersucht. In der ersten Studienphase erhielten Erkrankte mit einer moderat aktiven RA (DAS28: 3,2–5,1) zusätzlich zu MTX Etanercept (50 mg/Woche). Studienteilnehmer mit einem DAS28 \leq 3,2 in Woche 36 wurden zu einer Behandlung mit MTX plus Etanercept (25 mg/Woche), zu Placebo plus MTX oder zum unveränderten Weiterführen der Therapie randomisiert. In Woche 88 zeigte sich, dass die Remissionsrate trotz Reduk-

Tabelle:

Alters- und therapieabhängige Empfehlungen für eine Herpes-zoster-Prävention (nach [2])

Alter	> 18	> 50	> 65
Immunkompetente Personen			x
Personen unter Biologika, Azathioprin, niedrig dosiertem Methotrexat oder niedrig dosierter Kortikosteroiderhaltungstherapie		x	x
Personen unter JAK-Inhibitoren oder intensiver Immunsuppression (z. B. Kombination von Immunsuppressiva, hoch dosierte Kortikosteroide)	x	x	x

tion der Etanerceptdosis im Vergleich zum Weiterführen der bisherigen Therapie kaum abgenommen hatte (79,1% unter MTX plus Etanercept 25 mg/Woche und 82,6% unter MTX plus Etanercept 50 mg/Woche), während sich im Arm mit MTX-Monotherapie nur noch 42,6 Prozent der Teilnehmer in Remission befanden. «Damit scheint eine Dosisreduktion eines TNF- α -Hemmers nach Erreichen einer tiefen Krankheitsaktivität möglich zu sein», kommentierte Kyburz.

Resultate bei Erkrankten mit früher RA

2 weitere Studien (PRIZE und OPTIMA) untersuchten, ob allenfalls ein Absetzen des bDMARD bei Erkrankten mit einer frühen RA möglich ist. In der PRIZE-Studie (5) erhielten MTX-naive Patientinnen und Patienten mit früher RA (symptomatische Erkrankung seit < 1 Jahr) in einer ersten offenen Phase für 52 Wochen MTX und Etanercept (50 mg/Woche). In der zweiten, doppelblinden Phase wurden Betroffene in Remission zu einer 39-wöchigen Behandlung mit MTX und Etanercept (25 mg/Woche), zu einer MTX-Monotherapie oder zu Placebo randomisiert. Danach wurden in einer dritten Phase alle Medikamente abgesetzt. Die Reduktion der Etanerceptdosis führte bei 20 Prozent, das Absetzen dagegen bei knapp 50 Prozent der Erkrankten zu einem Verlust der Remission. Nach Absetzen aller Medikamente in der dritten Phase der Studie sanken die Remissionsraten weiter und näherten sich der Rate der Placebokurve an. «Die Remissionsrate in der Placebogruppe lag bei etwa 20 Prozent. Damit scheint es bei einem Teil der Betroffenen möglich zu sein, ohne Therapie eine Remission zu erhalten», so der Referent. In der OPTIMA-Studie (6) erhielten ebenfalls MTX-naive Patientinnen und Patienten mit früher RA (< 1 Jahr) entweder MTX plus Adalimumab oder MTX plus Placebo für 26 Wochen. Danach wurden Teilnehmer mit MTX plus Adalimumab und einer niedrigen Krankheitsaktivität (low disease activity state, LDAS) für 52 Wochen zur Weiterführung der Therapie oder zu einem Absetzen des Biologikums randomisiert. «Das Absetzen von Adalimumab führte lediglich zu einem leichten Absinken der Remissionsrate, und auch in der radiologischen Progression gab es keine wesentlichen Unterschiede», so Kyburz. Die HONOR-Studie (7) zeigte bei Betroffenen mit etablierter RA, die nach 6 Monaten einer Remission unter Adalimumab plus MTX das bDMARD abgesetzt hatten, dass die Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Biologikum innerhalb von 9 Monaten

bei allen Teilnehmer zu einer tiefen Krankheitsaktivität führte.

Absetzen des csDMARD

Auch die Strategie, statt des Biologikums das csDMARD abzusetzen, wurde untersucht. «Ich spreche das an, weil die Patientinnen und Patienten dies in den meisten Fällen bevorzugen würden», meinte Kyburz. Pope et al. haben in der CAMEO-Studie (8) RA-Erkrankte für 6 Monate mit Etanercept (50 mg/Woche) plus MTX behandelt und sie danach, unabhängig von der Erkrankungsaktivität, zu einer Weiterführung der Kombinationstherapie oder zu einer Etanerceptmonotherapie randomisiert. Die Auswertung ergab, dass die bDMARD-Monotherapie bei Betroffenen mit tiefer Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Randomisierung ein gleich gutes Resultat erzielte wie eine Kombinationstherapie. Bei Erkrankten mit hoher Krankheitsaktivität schnitt dagegen die Kombinationstherapie besser ab. «Je höher die Krankheitsaktivität, desto schlechter die Prognose, wenn das konventionelle DMARD abgesetzt wird», fasste der Referent die Resultate zusammen.

In der Strategiestudie TARA (9) wurde bei Patientinnen und Patienten mit einer durch TNF- α -Hemmer plus csDMARD gut kontrollierten RA untersucht, ob die Reihenfolge, in der die Substanzen ausgeschlichen wurden, das Resultat beeinflusst. «Zu berücksichtigen ist dabei, dass ein Teil der Teilnehmenden eine Kombination von konventionellen DMARD erhielt, ausgeschlichen wurde aber nur MTX», betonte Kyburz. Die Studie ergab, dass die Reihenfolge des Ausschleichens keinen Einfluss auf die Flare-Rate und die Krankheitsaktivität ausübte.

Bei welchen Patienten absetzen?

Bereits in der RRR-Studie wurde festgestellt, dass Patientencharakteristiken wie der DAS28 beim Absetzen und die Krankheitsdauer Prädiktoren für den Erhalt einer tiefen Krankheitsaktivität darstellten. «Je länger die Krankheit bereits bestand, desto schlechter war die Prognose hinsichtlich des Verlusts der Remission», erklärte Kyburz. In der HONOR-Studie wiesen Erkrankte mit einem DAS28 \leq 1,98 ein deutlich geringeres Risiko für den Verlust der Remission nach 1 Jahr auf als Erkrankte mit einem DAS28 zwischen 1,98 und < 2,6. Mithilfe der SCQM-Datenbank (SCQM: Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases) wurde in einer Real-world-Kohorte (Erkrankungsdauer: median 7,5 Jahre, Absetzen des bDMARD in Remission) ebenfalls nach Prädiktoren für den Verlust einer Remission geforscht (10). «Wir fanden, dass 76 Prozent der Erkrankten ihre Remission nach einer medianen Zeit von 0,9 Jahren verloren hatten», so der Referent. Die Zeit bis zum Verlust der Remission war kürzer bei Frauen, bei Erkrankten mit einer längeren Krankheitsdauer (> 4 Jahre) und bei denen, die zu Beginn der Studie die CDAI-Kriterien (CDAI: Clinical Disease Activity Index) für eine Remission nicht erfüllt hatten. Die Remissionsdauer war länger, wenn die Betroffenen weiterhin eine csDMARD-Therapie erhielten.

Absetzen sämtlicher DMARD

Zum Abschluss seines Vortrags ging Kyburz noch auf das Thema der therapiefreien Remission (DMARD-free remis-

sion, DFR) ein. «Entscheidend dabei ist, wie eine DFR definiert wird», erläuterte der Redner. Ein systematischer Literaturreview (11) postulierte als Mass für eine anhaltende DFR eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Dieses Kriterium wurde unter anderem in der IMPROVED-Studie (12) eingesetzt. Allerdings schloss die Studie nicht nur Personen mit früher RA, sondern auch solche mit undifferenzierter Arthritis ein. «Das heisst, diese Studie enthält Betroffene, bei denen die Diagnose einer RA vielleicht gar nie gestellt wird», schilderte Kyburz eine Limitation dieser Arbeit. Als initiale Therapie kamen in der IMPROVED-Studie MTX und Prednison zum Einsatz. Patienten ohne Remission nach 4 Monaten wurden entweder in Arm 1 (Zugabe von Hydroxychloroquin 400 mg/Tag und Sulfasalazin 2000 mg/Tag) oder in Arm 2 (Umstellung auf MTX plus Adalimumab 40 mg/2 Wochen) randomisiert. Während der Beobachtungsdauer von 5 Jahren erreichten 54 Prozent der Teilnehmer 1-mal eine Phase einer DFR. Bei 19 Prozent kam es zu einer anhaltenden DFR (> 12 Monate). Nur 4 Prozent erreichten schon früh eine anhaltende DFR und befanden sich nach 5 Jahren weiterhin in Remission.

Zusammenfassend sagte Kyburz: «Bei RA-Erkrankten mit tiefer Krankheitsaktivität ist eine bDMARD-Reduktion ohne eine Verschlechterung der Prognose möglich. Bei Erkrankten in stabiler Remission ist auch ein Absetzen des bDMARD möglich. Ich ziehe das aber nur in Betracht, wenn die Betroffenen mindestens 6 Monate in Remission sind. Ein Absetzen aller DMARD kann man versuchen, aber die Chancen auf eine langfristige Remission sind gering.» ▲

Therese Schwender

Referenzen:

1. Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685-699.
2. Neue Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes zoster: Impfstoff Shingrix. BAG-Bulletin 47 vom 22. November 2021. Online verfügbar unter: www.bag.admin.ch/bag-bulletin, zuletzt aufgerufen am 6. September 2022.
3. Tanaka Y et al.: Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1286-1291.
4. Smolen JS et al.: Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:918-929.
5. Emery P et al.: Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;371:1781-1792.
6. Smolen JS et al.: Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383:321-332.
7. Tanaka Y et al.: Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:389-395.
8. 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;73:2144-2151.
9. 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;79:1174-1181.
10. 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.* 2021;61:131-138.
11. Verstappen M et al.: DMARD-free remission as novel treatment target in rheumatoid arthritis: a systematic literature review of achievability and sustainability. *RMD Open.* 2020;6:e001220.
12. Akdemir G et al.: Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:111-118.