

Z Rheumatol 2018 · 77:808–814
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0533-3>
 Online publiziert: 10. September 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion

A. Radbruch, Berlin
 R.E. Schmidt, Hannover
 R. Straub, Regensburg
 U. Wagner, Leipzig



CrossMark

S. Dauth¹ · M. Köhm^{1,2} · T. Rossmann¹ · E. Herrmann³ · A. Lehn³ · H. Burkhardt^{1,2} · F. Behrens^{1,2}

¹ Institutsteil Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP), Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie (IME), Frankfurt am Main, Deutschland

² Abteilung Rheumatologie, Universitätsklinikum Frankfurt/M, Frankfurt am Main, Deutschland

³ Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung, Universitätsklinikum Frankfurt/M, Frankfurt am Main, Deutschland

Stellenwert der Kombination von Biologika mit Methotrexat in der Behandlung der Psoriasisarthritis – Fragen bleiben offen

Die Kombination aus Biologika und Methotrexat (MTX) zeigt in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) einen signifikant stärkeren klinischen Effekt als die Monotherapie mit Biologika. Der Einfluss von MTX auf die Biologikatherapie der aktiven Psoriasisarthritis (PsA) ist bisher allerdings nicht vollständig geklärt, da Daten aus kontrollierten Studien fehlen, die beide Behandlungsstrategien direkt vergleichen. Die deutschlandweite MUST-Studie untersucht erstmalig placebokontrolliert den Einfluss von MTX auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Therapietreue einer Ustekinumab-Behandlung bei Patienten mit aktiver PsA.

Der Therapie mit Methotrexat (MTX) kommt auch im Zeitalter der Biologikatherapien eine Schlüsselrolle in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und teils auch der Psoriasisarthritis (PsA) zu. In den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen ist MTX als konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) Teil der Erstlinientherapie beider Erkrankungsbilder, wenn keine Kontraindikationen gegen seinen klinischen Einsatz vorliegen [1, 2]. Gründe für den frühen Einsatz von MTX sind einerseits der Nachweis der klinischen Wirksamkeit bei RA sowie

sein Potenzial der Hemmung der radiographischen Progredienz bei RA-Patienten und andererseits die Tatsache, dass bisher v. a. in dieser Indikation nicht gezeigt werden konnte, dass der Einsatz eines Biologikums anstelle von MTX schon bei Diagnosestellung der RA wesentliche Vorteile mit sich bringt [3]. Selbst wenn im weiteren Krankheitsverlauf die MTX-Therapie nicht mehr ausreicht und weitere DMARDs, wie z. B. Leflunomid oder Biologika, zum Einsatz kommen, wird die Therapie mit MTX zumeist als Kombination in der Behandlung der RA, oft auch in der Behandlung der PsA fortgesetzt. In der Behandlung der RA wird sie beibehalten, da unter der Therapie u. a. mit Infliximab (INF), Adalimumab (ADA) und Golimumab (GOL) gezeigt werden konnte, dass MTX einen synergistischen Effekt und eine hemmende Wirkung auf die Bildung von „anti-drug antibodies“ aufweist [4].

Methotrexat als Kombinationspartner der Biologika

Trotz der vorliegenden Daten zum größeren Effekt der MTX/Biologika-Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie in der Behandlung der RA bleibt der Einfluss von MTX auf die Biologikatherapie bei PsA fraglich, da eindeutige Daten aus randomisierten kontrollierten

Studien fehlen. Dies liegt insbesondere daran, dass sich aus Zulassungsstudien immer nur abbilden lässt, dass das eingesetzte Biologikum bei aktiver PsA unter MTX (unzureichendes Ansprechen auf MTX allein) oder aktiver PsA ohne MTX (unzureichendes Ansprechen auf nichtsteroidales Antirheumatikum) eine vergleichbare klinische Verbesserung erreicht. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Daten, meistens als Analysen aus Subgruppen von Zulassungsstudien oder aus Registerdaten bzw. Daten nichtinterventioneller Studien, werden kontrovers diskutiert (■ Tab. 1). Unklar bleibt, ob MTX-naive Patienten von der MTX-Biologikum-Kombination mehr profitieren als von der Biologikummonotherapie und ob Patienten unter MTX-Therapie, bei denen Biologika eingesetzt werden, sich unter diesen klinisch verschlechtern, wenn MTX abgesetzt wird.

Klinische Wirksamkeit

In den vorliegenden Subgruppenanalysen aus Zulassungsstudien zeigt sich unter der MTX/Biologika-Kombinationstherapie bei Patienten mit PsA tendenziell eine geringere Nebenwirkungsrate, wobei sich die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von der der Monotherapie nicht unterscheidet [5].

Fragerli et al. [6] konnten in ihrer Studie keine Überlegenheit der Wirksamkeit

Tab. 1 Ausgewählte Studien mit Daten zu Methotrexat (MTX) als Begleitmedikation zu Biologika oder zielgerichteten Basistherapeutika bei Psoriasis-arthritis (PsA)

Coates et al. 2017 [21] Ixekizumab	Daten aus der Spirit-P1-Studie (PsA-Patienten mit Ixekizumab/MTX-Kombinationstherapie oder Ixekizumab-Monotherapie); <i>n</i> = 485 ACR-Responseraten in Woche 24 waren signifikant höher in der Ixekizumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo, unabhängig von der MTX-Begleittherapie ^a Ein größerer Anteil der Patienten in der Ixekizumab-Gruppe berichteten über AEs im Vergleich zur Placebogruppe, unabhängig von der MTX-Begleittherapie ^a
Tofacitinib	In den 2 zulassungsrelevanten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien zu PsA (OPAL BROADEN und OPAL BEYOND) war die Begleittherapie mit einem csDMARD verpflichtend Tofacitinib ist für die PsA nur in Kombination mit MTX zugelassen; es gibt aktuell keine Daten für den Vergleich einer Tofacitinib-Monotherapie mit einer Tofacitinib/MTX-Kombinationstherapie (s. Fachinformation)
Behrens et al. 2016 [12] Adalimumab	Subgruppenanalyse der Daten einer Kohorte mit PsA-Patienten aus einer NIS mit Adalimumab (<i>n</i> = 1455) Ergebnis: kein Unterschied in der Wirksamkeit der Kombinationstherapie verglichen mit der Monotherapie
Mease et al. 2015 [22] TNFi	Daten aus dem CORRONA-Register wurden analysiert (PsA-Patienten mit TNFi/MTX-Kombinationstherapie oder TNFi-Monotherapie); <i>n</i> = 519 Es gab keine signifikanten Unterschiede im „drug survival“ (31 vs. 32 Monate) und der Zeit bis zum Erreichen der Remission (25 vs. 21 Monate) zwischen der Kombinationstherapie- und der Monotherapiegruppe
McInnes et al. 2015 [23] Secukinumab	Subgruppenanalyse der FUTURE-2-Studie (PsA-Patienten mit Secukinumab/MTX-Kombinationstherapie oder Secukinumab-Monotherapie); <i>n</i> = 397 Verbesserungen der ACR-Response-Raten in Woche 24 wurden unabhängig von der MTX-Begleittherapie beschrieben ^b
Fagerli et al. 2014 [6] verschiedene TNFi	Daten aus dem norwegischen Register wurden analysiert (PsA-Patienten mit TNFi/MTX Kombinationstherapie oder TNFi-Monotherapie); <i>n</i> = 440 Die Wirksamkeit in beiden Gruppen (Kombination vs. Monotherapie) war vergleichbar „Drug survival“ war in der Kombinationstherapiegruppe signifikant überlegen (v. a. bei Infliximab-Therapie)
McInnes et al. 2013 [24] Ustekinumab	Subgruppenanalyse der PSUMMIT-1-Studie (PsA-Patienten mit Ustekinumab/MTX-Kombinationstherapie oder Ustekinumab-Monotherapie); <i>n</i> = 615 Die ACR20-Response-Rate in Woche 24 war numerisch prozentual geringer für Patienten mit Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie ^c , aber Signifikanztests wurden nicht durchgeführt Die Anzahl an Patienten mit AEs war unabhängig vom MTX-Gebrauch
Schett et al. 2012 [25] Apremilast	Subgruppenanalyse einer placebokontrollierten Phase-II-Studie (PsA-Patienten mit Apremilast/MTX-Kombinationstherapie oder Apremilast-Monotherapie); <i>n</i> = 204 Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der ACR20-Response-Rate zwischen Kombinationstherapie und Monotherapie gesehen 87,6% der Patienten mit MTX-Begleittherapie und 81,7% der Patienten ohne MTX hatten ≥ 1 AE
Glintborg et al. 2011 [26] TNFi	Daten aus dem dänischen DANBIO-Register wurden analysiert (PsA-Patienten mit TNFi/MTX Kombinationstherapie oder TNFi-Monotherapie); <i>n</i> = 764 Begleittherapie mit MTX an Baseline war mit einem längeren „drug survival“ assoziiert Das ACR50-Ansprechen wurde nicht durch MTX-Begleittherapie beeinflusst
Kavanaugh et al. 2009 [15] Golimumab	Erreichen des ACR20-Ansprechens in Woche 14 unabhängig von Kombinations- oder Monotherapie Entwicklung von „anti-drug“-Antikörpern gegen Golimumab bei 4,6% der Patienten mit Monotherapie, keine „anti-drug“-Antikörper bei Patienten mit MTX
Kristensen et al. 2008 [7] TNFi	Daten aus einem schwedischen Arthritis Behandlungsregister (PsA-Patienten mit TNFi mit oder ohne MTX); <i>n</i> = 261 MTX-Begleittherapie war mit verbessertem „drug survival“ assoziiert durch weniger Drop-outs aufgrund weniger AEs
Heiberg et al. 2008 [16] TNFi	PsA-Patienten (TNFi mit oder ohne MTX); <i>n</i> = 172 Begleittherapie mit MTX war mit besserem „drug survival“ verbunden
Gladman et al. 2007 [11] Adalimumab	Subgruppenanalyse der Patienten mit Adalimumab/MTX-Kombinations- und Adalimumab-Monotherapie; <i>n</i> = 405 Kein signifikanter Unterschied der ACR-Response in beiden Gruppen

ACR American College of Rheumatology, AE „adverse event“, csDMARD konventionelles synthetisches „disease-modifying antirheumatic drug“, NIS nicht-interventionelle Studie, TNFi Tumornekrosefaktor-Inhibitor

^aEs wurden keine Signifikanztests für den Vergleich Kombinations- und Monotherapie durchgeführt

^bEs wurden keine Signifikanztests für den Vergleich Kombinations- und Monotherapie durchgeführt. Vergleichbare Raten wurden nur für 300 und 150 mg Secukinumab beschrieben, ACR-Responseraten für 75 mg Secukinumab sind prozentual höher in der Kombinationstherapiegruppe

^cNur in der 90-mg-UST-Gruppe (Daten wurden nur graphisch dargestellt: ~41% in der Kombinationstherapiegruppe vs. ~52% in der Monotherapiegruppe). Die ACR20-Response in Woche 24 für die 45-mg-UST-Gruppe war vergleichbar zwischen der Kombinationstherapie- und Monotherapiegruppe (~40%)

Z Rheumatol 2018 · 77:808–814 <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0533-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

S. Dauth · M. Köhm · T. Rossmann · E. Herrmann · A. Lehn · H. Burkhardt · F. Behrens

Stellenwert der Kombination von Biologika mit Methotrexat in der Behandlung der Psoriasisarthritis – Fragen bleiben offen

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Kombination mit Methotrexat (MTX) verbessert die therapeutische Wirkung von Biologikatherapien in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Der Einfluss von MTX auf eine Biologikatherapie in der Behandlung der Psoriasisarthritis (PsA) ist bislang jedoch nicht vollständig geklärt, da Daten aus randomisierten klinischen Studien fehlen. Bekannt ist bisher nur, dass Patienten mit PsA bei vorherigem unzureichenden Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika oder MTX gleich gut auf eine folgende Biologikatherapie ansprechen.

Fragestellung. Unklar ist, ob MTX-naive Patienten durch die Kombination aus MTX und Biologikum eine stärkere Verbesserung der Krankheitsaktivität erfahren als bei

alleiniger Biologikatherapie und ob Patienten unter MTX-Medikation, bei denen eine Biologikatherapie zusätzlich begonnen wird, sich klinisch verschlechtern, wenn MTX abgesetzt wird.

Material und Methoden. Die aktuelle Datenlage und deren Limitationen werden dargestellt. Ferner wird eine forschungsinitiierte multizentrische randomisierte klinische Studie bei Patienten mit aktiver PsA vorgestellt, die den Einfluss einer placebokontrollierten Kombinationstherapie aus MTX und dem Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab (UST) untersucht (MUST-Studie), um die bestehende Evidenzlücke zu schließen.

Ergebnisse. Das primäre Ziel der MUST-Studie ist, die Nichtunterlegenheit einer UST-Monotherapie im Vergleich zur MTX/UST-

Kombinationstherapie, gemessen am erreichten mittleren DAS28 in Woche 24, nachzuweisen. Eingeschlossen wurden bisher 77 von 196 geplanten Patienten. Die Rekrutierung ist weiterhin offen.

Schlussfolgerung. Die MUST-Studie bietet die Gelegenheit, in einem kontrollierten Studiendesign zu untersuchen, ob die Ergänzung bzw. die Beibehaltung von MTX zu einer UST-Therapie einen Benefit für Patienten mit PsA darstellt.

Schlüsselwörter

Psoriasis Arthritis · Antirheumatika · Tumornekrosefaktor · Ustekinumab · Interleukine

Value of combining biologics with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis—questions remain

Abstract

Background. Concomitant methotrexate (MTX) improves the therapeutic effect of biologic therapies in rheumatoid arthritis treatment. However, the influence of MTX on biologic therapy in psoriasis arthritis (PsA) has not yet been fully clarified, as data from randomized clinical studies are lacking. So far, it is only known, that PsA patients with inadequate response to MTX or non-steroidal anti-inflammatory drugs alone respond equally well to a subsequent biologic therapy.

Objectives. The aim of this study is to investigate whether MTX-naive patients achieve greater disease improvement with the combination of MTX and a biologic than with biologic monotherapy alone, and whether

patients on MTX in whom a biologic therapy is additionally started would worsen if MTX is discontinued.

Methods. The current data situation and its limitations are presented. Furthermore, an investigator-initiated multicenter randomized clinical study in patients with active PsA is introduced (MUST study), which investigates the influence of placebo-controlled MTX combination therapy with the interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab (UST) in order to close the existing evidence gap.

Results. The primary objective of the study is to demonstrate the non-inferiority of UST monotherapy compared to MTX/UST combination therapy as measured by mean

DAS28 values at week 24. Of 196 planned patients, 77 have been included so far. Recruitment is still open.

Conclusion. The MUST study offers the ideal opportunity to investigate the influence of concomitant MTX in a controlled study design and to assess whether the addition of MTX to UST therapy or its continuation is beneficial for PsA patients.

Keywords

Psoriasis Arthritis · Antirheumatic agents · Tumor necrosis factor · Ustekinumab · Interleukins

der Kombinationstherapie aus einem Tumornekrosefaktor-Inhibitor (TNFi) und MTX gegenüber der Wirksamkeit der TNFi-Monotherapie, gemessen mittels Disease Activity Score (DAS28) sowie Ansprechen (Response) nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League against Rheumatism (EULAR), nachweisen. Ein ACR20-, ACR50- und ACR70-Response nach 6 Monaten erreichten 56,1 %, 40,9 % bzw. 24,2 % der PsA-Pati-

enten unter der TNFi-Monotherapie. In der TNFi/MTX-Kombinationstherapie-Gruppe waren es im Vergleich 59,6 %, 36,2 % und 26,2 %. Eine Remission nach den EULAR-Kriterien erreichten nach 6 Monaten 44,1 % der Patienten unter TNFi-Monotherapie und 46,6 % unter TNFi/MTX-Kombinationstherapie [6].

In einer prospektiven schwedischen Studie mit 261 PsA-Patienten zeigten sich im Verlauf keine Unterschiede in der Anzahl druckschmerzhafter und geschwol-

lener Gelenke oder in der Schmerzbeurteilung im Vergleich der TNFi-Monotherapie mit der TNFi/MTX-Kombinationstherapie [7]. Auch andere Studien zu TNFi ergaben keine zusätzliche Verbesserung der klinischen Antwort (ACR-Response) mit gleichzeitiger MTX-Einnahme [8–10].

Adalimumab

Zwei Studien zu ADA mit bzw. ohne MTX-Begleittherapie wiesen nach, dass die Kombinationstherapie bei PsA-Patienten zu einer vergleichbaren klinischen Wirksamkeit und einer vergleichbaren Reduktion der radiographischen Progression führte wie die ausschließliche Therapie mit ADA [10, 11]. So erreichten 55 %, 36 % und 17 % der PsA-Patienten mit einer ADA/MTX-Therapie ACR20-, ACR50- und ACR70-Werte in Woche 12 im Vergleich zu 61 %, 36 % und 23 % mit einer ADA-Monotherapie [10]. In der Studie von Gladman et al. [11] waren die ACR-Werte numerisch größer für die Patienten mit einer ADA/MTX-Kombinationstherapie im Vergleich zur ADA-Monotherapie, aber ein signifikanter Unterschied wurde nicht erreicht: 50 %, 38 % und 29 % der Patienten mit einer ADA-Monotherapie erreichten ACR20-, ACR50- und ACR70-Werte in Woche 48 im Vergleich zu 63 %, 49 % und 31 % mit der Kombinationstherapie.

Das Therapieansprechen der ADA-Monotherapie und ADA/MTX-Kombinationstherapie war in einer Studie von Behrens et al. [12] nahezu gleich. Bei dieser Analyse wurden Gruppen mit und ohne axiale Beteiligung ausgewertet, da bei axialer Manifestation MTX sicher unwirksam ist und ein potenzieller positiver Effekt gerade bei Patienten ohne Wirbelsäulenbeteiligung evident werden müsste. Nach 24 Monaten zeigten Patienten mit axialer PsA eine Änderung des DAS28 von -1,9 (ADA-Monotherapie) und -2,2 (ADA/MTX-Kombination) und Patienten ohne axiale Manifestation von -2,2 in beiden Behandlungsgruppen. Begleitendes MTX hat also bei PsA-Patienten, die mit einer ADA-Therapie beginnen, keinen Einfluss auf die Gelenkresultate, unabhängig vom axialen Befall [12].

Etanercept

In einer Studie von Combe et al. [13] erreichte eine vergleichbare Anzahl an PsA-Patienten in der Etanercept(ETA)-Monotherapie- und der ETA/MTX-Kombinationstherapie-Gruppe die PsA-Response-Kriterien (80 % und 83 %) und

den ACR20-Wert (70 % in beiden Gruppen). Weiterhin zeigte eine Studie von Behrens et al. [14] ein Therapieansprechen bei einem vergleichbaren Anteil an PsA-Patienten unter ETA-Monotherapie und ETA/csDMARD-Kombinationstherapie. Das Therapieansprechen wurde an den Behandlungszielen 1) Erreichen einer „low disease activity“ (LDA), basierend auf dem DAS28-Wert, 2) beteiligte „body surface area“ (BSA) $\leq 3\%$ und 3) SF-12-Score >45 gemessen. Nach 52 Wochen erreichten 24,3 % (Monotherapie) und 24,5 % (Kombinationstherapie) alle 3 Behandlungsziele. Die Kombination von ETA und csDMARD verbesserte das klinische Ansprechen im Vergleich zur ETA-Monotherapie also nicht [14].

Infliximab und Golimumab

Randomisierte kontrollierte Studien zu INF zeigten keinen signifikanten Unterschied in der ACR20-Antwort, wenn eine simultane Einnahme von MTX erfolgte, im Vergleich zur Monotherapie [8, 9]. In einer Studie zu GOL mit bzw. ohne fortgesetzte MTX-Einnahme wurde die ACR20-Antwort in Woche 14 durch MTX nicht beeinflusst, jedoch entwickelte kein Patient, der MTX bei Studienstart einnahm, Antikörper gegen GOL, während 4,6 % der Patienten ohne zusätzliche MTX-Einnahme diese aufwiesen [15].

Secukinumab und Ixekizumab

Auch für die Inhibition von Interleukin(IL)-17 bestätigt sich bei oft vergleichbarem Studiendesign das, was von der TNF-Inhibition bekannt ist: Das Ansprechen auf Secukinumab bei der Kombinationstherapie mit MTX (ACR20-Response 54,5 %) ist vergleichbar mit dem bei Monotherapie (ACR20-Response 53,6 %; [23]). Patienten, die vor dem Hintergrund einer weitergeführten MTX-Therapie mit Ixekizumab behandelt werden, unterscheiden sich im klinischen Ansprechen nicht von denen, die eine Monotherapie erhalten. Dies gilt auch bezüglich der radiographischen Progression [21].

Apremilast und Tofacitinib

Bei den derzeit zugelassenen innovativen „small molecules“ zur Behandlung der PsA zeigt sich für Apremilast ebenfalls kein signifikanter Einfluss der MTX-Begleittherapie bei einem Unterschied von 1,6 % im ACR20-Ansprechen in beiden Gruppen. Tofacitinib ist derzeit nur in Kombination mit MTX zugelassen [25].

„Drug survival“

Eine begleitende MTX-Therapie war in 2 Studien (261 und 172 PsA-Patienten) mit einem erhöhten „drug survival“ (Therapietreue bezüglich eines Medikaments) der TNFi-Therapie assoziiert und stand in Zusammenhang mit deutlich weniger Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf [7, 16]. Dieses Ergebnis konnten in der 2016 durchgeführten Datenanalyse einer nichtinterventionellen Studie aus Deutschland, in der Daten von 1455 PsA-Patienten (ADA mit/ohne MTX) untersucht wurden, und einer weiteren Studie mit 82 PsA-Patienten (ETA mit/ohne MTX) nicht reproduziert werden [12, 17]. In einer Beobachtungsstudie des British Society for Rheumatology Biologics Register mit 596 PsA-Patienten war bei denen, die mit der INF/MTX- und ADA/MTX-Kombination behandelt wurden, ein besseres „drug survival“ im Vergleich zu Patienten mit der jeweiligen Monotherapie festzustellen; bei mit der ETA/MTX-Kombination behandelten Patienten unterschied sich das „drug survival“ im Vergleich zur Monotherapie nicht [18]. Dies deutet darauf hin, dass potenziell positive Effekte einer MTX-Begleittherapie am ehesten bei monoklonalen Antikörpern zu erwarten wären. Auch in der Beobachtungsstudie PROVE wurde das „drug survival“ über 5 Jahre bei mit ETA behandelten PsA-Patienten durch den Einsatz von MTX nicht signifikant beeinflusst [19]. Das Auftreten von körpereigenen „anti-drug“-Antikörpern gegen die TNF-Inhibitoren INF und ADA in Verbindung mit niedrigen Talspiegeln des Wirkstoffs korreliert mit niedrigeren Ansprechraten. Die Bildung dieser Antikörper wird durch begleitendes MTX nachweislich

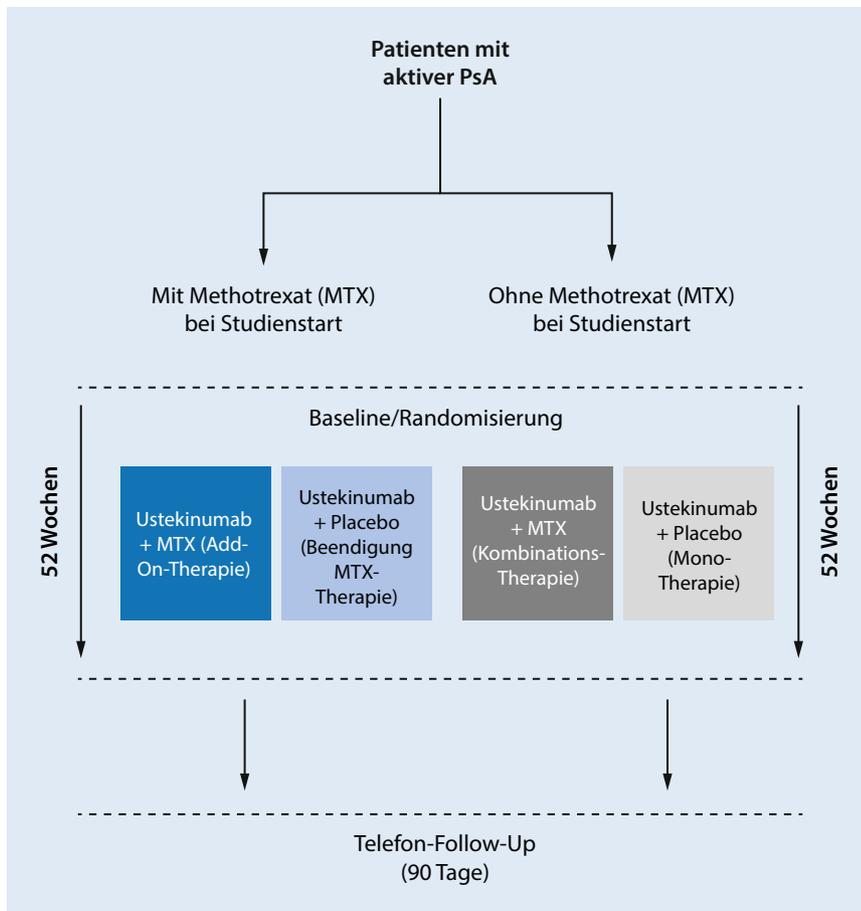


Abb. 1 ▲ Studienverlauf

vermindert [13]. Antikörper gegen das Fusionsrezeptorprotein ETA werden dagegen selten nachgewiesen [20].

MUST-Studie

Die bisher vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass MTX die klinische Wirksamkeit einer Biologikatherapie bei Patienten mit PsA nicht deutlich verbessert. Unklar bleibt, ob und inwieweit MTX das „drug survival“ durch den Einfluss auf die Bildung von neutralisierenden Antikörpern verändert, ob MTX-naive Patienten von einer Biologikum/MTX-Kombination stärker profitieren als von einer Biologikummonotherapie und ob Patienten unter MTX-Therapie, bei denen Biologika eingesetzt werden, sich unter diesen verschlechtern, wenn MTX abgesetzt wird.

Aktuell versuchen 2 Studien, diese Wissenslücke zu schließen. Die Fa. Amgen führt eine multizentrische dop-

pelblinde, randomisierte kontrollierte Studie durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer ETA/MTX-Kombinationstherapie mit der einer ETA- oder MTX-Monotherapie in MTX-naiven PsA-Patienten zu vergleichen. Insgesamt sollen 851 Patienten eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Wirksamkeit in Woche 24 gemessen an der ACR20-Antwort (EudraCT Nr. 2014-004869-24).

Die MUST-Studie wurde als „investigator initiated trial“ initiiert, die als deutsche multizentrische randomisierte klinische Studie bei Patienten mit aktiver PsA untersucht, welchen Einfluss die placebokontrollierte MTX-Therapie als Kombination zu einer initiierten Therapie mit dem IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (UST) auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Therapietreue hat. Außerdem untersucht die MUST-Studie, ob Patienten unter MTX-Therapie, bei denen eine UST-Therapie initiiert wird, sich un-

ter dieser verschlechtern, wenn MTX abgesetzt wird (EudraCT-Nr. 2015-005777-20).

Das primäre Ziel der MUST-Studie ist es, zu zeigen, dass die UST-Monotherapie der MTX/UST-Kombinationstherapie im erreichten mittleren DAS28-Wert in Woche 24 nicht unterlegen ist. Insgesamt sollen 196 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden.

Berücksichtigt werden sowohl Patienten unter laufender MTX-Therapie als auch MTX-naive Patienten. Weitere Einschlusskriterien sind die Diagnose einer aktiven PsA (Diagnose gemäß CASPAR-Kriterien), das Vorliegen von ≥ 4 druckschmerzhaften Gelenken („tender joint count“, TJC), ≥ 4 geschwollenen Gelenken („swollen joint count“, SJC; aus 68/66 Gelenken) und einem DAS28 $\geq 3,2$. Außerdem dürfen Patienten keine UST-Vorbehandlung aufweisen.

Während der Studienperiode werden folgende Daten zur Wirksamkeitsmessung erhoben: DAS28, TJC, SJC, ACR20/50/70-Antwort, PASI, BSA, BASDAI, Therapietreue, Einnahmetreue (Fragebogen CQR5), Lebensqualität (Fragebögen HAQ, EQ5D, DLQI), Entesitis (LEI), Daktylitis, mtNAPSI und Ultraschall (PsASon22, nur ausgewählte Zentren). Daneben werden Sicherheitsdaten gesammelt. Im Rahmen einer Biomaterialsammlung können später unter anderem Faktoren der Immunogenität bestimmt werden.

Entsprechend der MTX-Vortherapie erfolgt eine Verteilung auf die Behandlungsarme (Abb. 1):

- Gruppe A: aktive PsA mit MTX auf stabiler Dosis (15 mg 1-mal wöchentlich)
 - Arm 1: UST (45 mg oder 90 mg gemäß Fachinformation) plus MTX (15 mg 1-mal wöchentlich)
 - Arm 2: UST (45 mg oder 90 mg gemäß Fachinformation) plus Placebo
- Gruppe B: aktive PsA ohne MTX
 - Arm 1: UST (45 mg oder 90 mg gemäß Fachinformation) plus MTX (15 mg 1-mal wöchentlich)
 - Arm 2: UST (45 mg oder 90 mg gemäß Fachinformation) plus Placebo

Die Patienten werden nach der Baseline-Untersuchung in Woche 4, 16, 24, 28, 40, 52 sowie 90 Tage nach Woche 52 (Follow-up-Telefonvisite) nachverfolgt. Die Dauer der UST-Behandlung beträgt insgesamt 52 Wochen.

Bisher wurden 77 Patienten (Stand Mitte August 2018) in die Studie eingeschlossen und 26 Zentren initiiert, die sich an der Rekrutierung beteiligen. Eine Teilnahme als aktives Zentrum an der Studie ist weiterhin möglich. Sie können uns gerne kontaktieren, wenn Sie sich für die Teilnahme an diesem durch Rheumatologen initiierten Projekt interessieren.

Schlussfolgerungen

Der Einfluss der Begleittherapie mit MTX auf die klinische Wirksamkeit einer Biologikatherapie bei PsA wurde bisher nicht hinreichend in einem (placebo)kontrolliertem Setting untersucht. Die vorliegenden Studiendaten, die hauptsächlich aus Subgruppenanalysen, Registerdaten und Daten nichtinterventioneller Studien stammen, sind in Bezug auf die klinische Evaluation der Kombinationstherapie nicht eindeutig zu werten, weisen aber darauf hin, dass bei PsA die Kombinationstherapie mit MTX im Vergleich zur Monotherapie hinsichtlich der Änderungen der klinischen Wirksamkeit eine geringere klinische Bedeutung zu haben scheint als bei anderen Indikationen.

Fraglich bleibt einerseits der Einfluss von MTX auf die Bildung neutralisierender Antikörper und auf die Therapietreue. Andererseits ist noch unklar, ob MTX-naive Patienten von der MTX-Biologikum-Kombination stärker profitieren als von einer Biologikum-Monotherapie und ob Patienten unter MTX-Therapie, bei denen Biologika eingesetzt werden, sich unter diesen verschlechtern, wenn MTX abgesetzt wird.

Die MUST-Studie bietet die ideale Gelegenheit, in einem kontrollierten Studiendesign diese Fragen zu beantworten. Eine Teilnahme an der MUST Studie ist weiterhin möglich. Erste Ergebnisse werden Anfang 2020 erwartet.

Fazit für die Praxis

- Die Kombinationstherapie aus Biologikum und MTX erhöht die klinische Wirksamkeit der Therapie bei Patienten mit RA und vermindert die Bildung neutralisierender Antikörper.
- Effekte auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Therapietreue der zusätzlichen MTX-Gabe zu einem Biologikum in der PsA sind bislang nicht vollständig geklärt; Studiendaten aus kontrollierten Studien fehlen.
- Bisherige Daten aus nichtkontrollierten Studien deuten darauf hin, dass MTX zusätzlich zu einem Biologikum bei PsA keine zusätzliche klinische Wirkverbesserung hervorruft.
- Die MUST-Studie untersucht als randomisierte kontrollierte Studie erstmals den Einfluss einer placebokontrollierten MTX Kombinationstherapie auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Therapietreue einer gleichzeitig begonnenen UST-Therapie bei Patienten mit aktiver PsA und MTX-Vorbehandlung sowie MTX-naiven Patienten.

Korrespondenzadresse

Dr. med. F. Behrens

Institutsteil Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP), Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie (IME)
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Deutschland
Frank.Behrens@ime.fraunhofer.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Dauth, M. Köhm, T. Rossmann, H. Burkhardt und F. Behrens weisen auf folgende Beziehung hin: Sie erhalten eine Forschungsunterstützung von Janssen-Cilag GmbH. E. Herrmann und A. Lehn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al (2015) European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 75:499–510
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al (2015) 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1–25
3. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al (2006) 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. *Arthritis Rheum* 54:26–37 (who had not had previous methotrexate treatment)
4. Jani M, Barton A, Warren RB et al (2014) The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxf)* 53:213–222
5. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER et al (2014) Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 41:2277–2285
6. Fagerli KM, Lie E, Van Der Heijde D et al (2014) The role of methotrexate co-medication in TNF inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NORDMARD study. *Ann Rheum Dis* 73:132–137
7. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T et al (2008) Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 67:364–369
8. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al (2005) Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 52:1227–1236
9. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D et al (2006) The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 65:1038–1043
10. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al (2005) Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52:3279–3289
11. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT et al (2007) Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 56:476–488
12. Behrens F, Koehm M, Arndt U et al (2016) Does concomitant methotrexate with adalimumab influence treatment outcomes in patients with psoriatic arthritis? Data from a large observational study. *J Rheumatol* 43:632–639
13. Combe B, Behrens F, Mchugh N et al (2016) Comparison of etanercept monotherapy and combination therapy with methotrexate in psoriatic arthritis: results from 2 clinical trials. *J Rheumatol* 43:1063–1067
14. Behrens F, Meier L, Prinz JC et al (2018) Simultaneous response in several domains in patients with psoriatic disease treated with etanercept as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying Antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170932>

15. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al (2009) Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 60:976–986
16. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K et al (2008) The comparative one-year performance of anti tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 59:234–240
17. Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R et al (2008) Life-table analysis of etanercept with or without methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:1650–1651
18. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al (2010) Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxf)* 49:697–705
19. De Vlam K, Boone C, The Prove Study Group A (2015) Treatment adherence, efficacy, and safety of etanercept in patients with active psoriatic arthritis and peripheral involvement in Belgium for 66 months (PROVE study). *Clin Exp Rheumatol* 33:624–631
20. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N et al (2015) Prevalence of TNF-alpha blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 42:73–78
21. Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A et al (2017) Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open* 3(2):e567
22. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC et al (2015) Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corona registry. *RMD Open* 1:e181
23. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al (2015) Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 386:1137–1146
24. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al (2013) Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 382:780–789
25. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K et al (2012) Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 64:3156–3167
26. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L et al (2011) Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 63:382–390

Thomas Meinertz

Ärztliche Kunst – Was einen guten Arzt ausmacht

Stuttgart: Schattauer-Verlag 2018, 183 S., (ISBN: 978-3-608-43283-1), 19,99 EUR

Das kürzlich erschienene Buch „Ärztliche Kunst“ von Prof. Dr. Thomas Meinertz sollte Pflichtlektüre sein für jeden Medizinstudenten und angehenden Arzt, jeden klinisch tätigen Arzt und seine ärztlichen Mitarbeiter sowie jeden differenzierten, kritisch denkenden Patienten und dessen Angehörige!

Den Geist des Buches erkennt man an der Kernaussage und der Mahnung, die sich gleichermaßen an den Arzt sowie seine Patienten richtet: „Wenn sich ein Patient dem Arzt anvertraut, überträgt er ihm – zumindest potenziell – die Verantwortung für sein Leben. Ohne es auszusprechen, legt er sein Schicksal in die Hand des Arztes. Etwas Vergleichbares gibt es in keinem anderen Beruf“.

Der Autor, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Herzstiftung und einer der erfahrensten deutschen Internisten / Kardiologen definiert den Arztberuf als eine Kunstfertigkeit auf wissenschaftlicher Grundlage und betont, dass die Erziehung zum Arzt auch eine Schule des Charakters ist.

Ausgangspunkt seiner Betrachtungen ist die Tatsache, dass viele Patienten unzufrieden sind, da sie sich durch ihren Arzt nicht mehr „kunstvoll“ behandelt und betreut fühlen. Ihnen fehlen die persönliche Arzt-Patienten-Beziehung und das vertrauensvolle Gespräch als Behandlungsgrundlage. Sie leiden teils sogar unter dem Empfinden, dass sich ihr Arzt nur für bestimmte Organe und nicht für den ganzen Menschen interessiert. Um Abhilfe zu schaffen und eine größere Patientenzufriedenheit und ein besseres Behandlungsergebnis zu erreichen, betont der Verfasser die Notwendigkeit, die Arzt-Patienten-Beziehung zu verbessern, indem der Arzt lernt, sich mit psychologischem Feingefühl wieder mehr auf die Person des Patienten zu konzentrieren, ihn mit Würde zu führen und ihn spüren zu lassen, dass er und seine Krankheit im Mittelpunkt stehen. Ihm muss vermittelt werden, dass er Aussicht hat, geheilt zu werden, nie darf der Arzt Lebensmut zerstören oder die Hoffnung nehmen.

Der erfahrene Hochschullehrer und ehemalige Chefarzt des Universitären Herzzentrums Hamburg analysiert klar die Ursachen für die Unzufriedenheit vieler Patienten mit der

derzeitigen ärztlichen Versorgung. Um diese Situation positiv zu verändern, zeichnet er das Idealbild des unbestechlichen und zuverlässigen Arztes, der primär das Wohlergehen seines Patienten im Blick hat und nicht auf eigene materielle Vorteile bedacht ist. Die in Praxis und Lehre vernachlässigten Themen „Was einen guten Arzt ausmacht“ und das richtige Verhalten des Arztes im Umgang mit seinen Patienten wird dem Leser nähergebracht in den Kapiteln „Der ärztliche Beruf“, „Ärztliche Vorbilder“, „Was den guten Arzt ausmacht“, „Umsetzung im Alltag“, „Verhalten, das nicht zu einem guten Arzt passt“, Umgang mit Grenzsituationen sowie dem Erlernen der ärztlichen Kunst.

Wichtige Unterkapitel beschreiben und werten sehr differenziert und dem Tenor des Buches entsprechend, wie man für Patienten das Beste im Auge hält, die körperliche Untersuchung, den Weg vom Zuhören zur Hypothesenbildung, das Überangebot therapeutischer Maßnahmen, alternative Behandlungsverfahren und den für das Patientenwohl entscheidenden Weg, den richtigen Arzt zu finden. Dabei wird weniger auf technische Details Wert gelegt, als auf die Vermittlung ethisch-moralischer Prinzipien des guten ärztlichen Urteilens und Handelns. Die Frage, ob die ärztliche Kunst erlernbar ist, wird prinzipiell bejaht, zumindest was die meisten Belange angeht. Hilfreich wäre hier im Medizinstudium die systematische Anleitung und Supervision durch einen erfahrenen Arzt, die aber heute vielfach fehlt. Dazu gehört auch die Vermittlung von Kenntnissen darüber, was nicht zu einem guten Arzt passt. Berücksichtigt man diese Empfehlungen, so sollte vermutlich die Kunst, mit unterschiedlichen Menschen fürsorglich umzugehen, leichter zu erlernen sein.

Bereichert und aufgelockert wird das Buch durch Beschreibung von Krankheitsfällen und Problemkonstellationen, mit denen sich der Autor während seiner eigenen ärztlichen Tätigkeit konfrontiert sah. Sie lassen klar die Empathie des Verfassers bei der Betreuung der ihm anvertrauten Patienten erkennen.

H. Kaemmerer (München)