

# Rasches Ansprechen auf Certolizumab pegol sagt besseren Langzeitverlauf voraus

## Post-hoc-Analyse der randomisierten, plazebokontrollierten RAPID-1-Studie

Heute wird bei der rheumatoiden Arthritis der frühen Therapie und raschen Kontrolle der Krankheitsaktivität grosse Bedeutung beigegeben. Der pegylierte Antikörper Certolizumab pegol (Cimzia®) gegen den Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  führt zu einer raschen Besserung bei Befunden und Schmerzen, erhöht die Lebensqualität und hemmt das Fortschreiten der strukturellen Schäden. Das rasche Ansprechen auf die Therapie ist auch mit besseren Langzeit-Outcomes assoziiert, wie eine Analyse des zeitlichen Verlaufs bei Respondern und Nonrespondern zeigt (1).

Aus klinischen Studien mit Certolizumab pegol (CZP) entweder als Monotherapie oder zusammen mit Methotrexat (MTX) ist bekannt, dass schon nach einer Behandlungswoche signifikante Besserungen der Befunde und Beschwerden zu verzeichnen sind (2, 3) und dass die Kombination CZP plus MTX auch die Progression der strukturellen Gelenkschäden nach kurzer Zeit (Woche 16) zu hemmen vermag (2). Dabei hemmte CZP plus MTX die radiologische Progression im Vergleich zur Plazebogruppe sowohl bei Respondern (0,18 vs. 1,06) als auch bei Nonrespondern (1,22 vs. 3,57). Dies sind kurzfristige Therapieerfolge. Es gibt jedoch zunehmende Evidenz, dass der

Zeitpunkt des Therapieansprechens ein wichtiger Prädiktor für den langfristigen Therapieerfolg ist. Patienten mit raschem Therapieansprechen bleiben eher bei der Behandlung und haben daher eine bessere Langzeitkontrolle der Krankheitsaktivität. Ziel der vorliegenden Post-hoc-Analyse war es, den Einfluss eines schnellen Therapieansprechens auf radiologische und klinische Outcomes in Woche 52 zu untersuchen.

### Methodik

Die Analyse wurde an Patienten der RAPID-1-Studie durchgeführt, die 200 mg CZP plus MTX beziehungsweise Plazebo plus MTX erhielten und an mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis litten.

Aus den umfangreichen Daten wurden für die klinischen Messgrössen die ACR20/50/70-Ansprechraten und die DAS28-Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-ESR) analysiert. Eine geringe Krankheitsaktivität war definiert als  $DAS28 \leq 3,2$  und eine Remission als  $DAS28 \leq 2,6$ . Eine Verbesserung der Krankheitsaktivität wurde nach den EULAR-Ansprechkriterien klassifiziert.

Die radiologischen Befunde wurden anhand des modifizierten Total Sharp Scores (mTSS), der Gelenkspaltverschmälerung (JSN) und des Erosionscores (ES) quantifiziert. Als Nichtprogression war ein  $mTSS \leq 0,5$  definiert. Daneben fanden die Zahl der geschwollenen und der schmerzhaften Gelenke, die von den Patienten angegebenen Schmerzen (VAS) sowie die vom Arzt erhobene physische Funktion (HAQ-DI), die Müdigkeit (FAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL, Short Form [SF36]) Eingang in die Analyse.

Da sich eine Abnahme des DAS28 von  $\geq 1,2$  bis Woche 12 zuvor als kritisch für den Langzeitverlauf erwiesen hatte, erfolgte nach Woche 12 ein Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern. Des Weiteren wurden die Unterschiede zwischen besonders frühen (Woche 6) und frühen (Woche 12) Respondern analysiert.

### Ergebnisse

Das klinische Ansprechen erfolgte rasch bei den mit CZP behandelten Patienten. Die guten und mittleren EULAR-Ansprechraten betragen in Woche 6 und Woche 12 67,4 respektive 77,6 Prozent für CZP plus MTX und 27,0 beziehungsweise 29,1 Prozent für Plazebo plus MTX ( $p < 0,001$ ). Ähnlich unterschiedlich waren auch die ACR20-Ansprechraten zwischen CZP plus MTX in Woche 6 und Woche 12 (51,3% und 63,8%) versus Plazebo plus MTX (18,2% und 18,3%,  $p < 0,001$ ). In Woche 12 betragen die ACR50- und ACR70-Ansprechraten in der Gruppe mit CZP 200 mg plus MTX 32,9 und 15,2 Prozent.

Patienten, die bis Woche 12 klinisch gut angesprochen hatten ( $DAS28 \geq 1,2$ ), zeigten bis Woche 52 bessere klinische und radiologische Outcomes als die Nonresponder in Woche 12 ( $DAS28 < 1,2$ ).

Für 363 Patienten in der Gruppe CZP plus MTX und 178 Patienten in der Gruppe Plazebo plus MTX lagen radiologische Verlaufsdaten vor. Nach einem Jahr Therapie hatten Responder mit einem  $DAS28 \geq 1,2$  in Woche 12 geringere mTSS-Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert als DAS28-Nonresponder ( $< 1,2$ ) in Woche 12. Dies galt sowohl für CZP plus MTX (0,18 vs. 1,22) als auch für Plazebo plus MTX (1,06 vs. 3,57). Dabei hemmte CZP plus MTX die radiologische Progression im Vergleich zur Plazebogruppe sowohl bei Respondern (0,18 vs. 1,06) als auch bei Nonrespondern (1,22 vs. 3,57). Ähnliche Muster wurden auch bei Gelenkspaltverschmälerung und Erosionscores registriert. Ausserdem gab es in der Gruppe CZP plus MTX (78,5 vs. 69,3%) und in der Gruppe Plazebo plus MTX (69,4 vs. 48,1%) unter den frühen Respondern (Woche 12) mehr Patienten ohne radiologische Progression.

Text und Redaktion: Dr. med. Halid Bas

Mit Unterstützung von UCB-Pharma AG, Bulle

**Im Text verwendete Abkürzungen für Messparameter bei rheumatoider Arthritis**

**ACR20**

Responsekriterien des American College of Rheumatology für 20-prozentiges Ansprechen (analog: ACR50, ACR70)

**DAS28**

Disease-Activity-(Krankheitsaktivitäts-)Score auf der Grundlage von 28 definierten Gelenken unter Berücksichtigung der Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-ESR) oder des C-reaktiven Proteins (DAS28-CRP)

**DMARD**

Disease-modifying anti-rheumatic drugs

**EULAR-Ansprechkriterien**

Unterscheiden anhand der DAS-Veränderung zwischen «gutem», «mässigem» und «keinem» Ansprechen

**FAS**

Fatigue Assessment Score

**HAQ-DI**

Health Assessment Questionnaire-Disability Index

**HRQOL**

Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität), oft mit dem 36-Item-Fragebogen (Short Form [SF36]) bestimmt

**mTSS**

Modifizierter Total Sharp Score; radiologischer Score aus Erosionsscore (ES) und Gelenkspaltverschmälerung (joint space narrowing, JSN)

**VAS**

Visuelle Analogskala (z.B. von 0 bis 100 mm)

Bei den Respondern, die bis Woche 12 auf die Therapie angesprochen hatten, zeigte sich ein inkrementeller Nutzen eines früheren Therapieansprechens: Patienten, die schon in Woche 6 mit einer DAS28-Abnahme  $\geq 1,2$  und einem ACR20-Ansprechen reagiert hatten, erfuhren signifikant höhere ACR20/50/70-Ansprechraten und hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit in Woche 52 eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission erreicht. Diese Analyse stützt sich auf 240 Patienten, die bis

Woche 12 Responder waren, wovon 81,3 Prozent schon in Woche 6 angesprochen hatten (und die Response bis Woche 12 hielten); die restlichen Studienteilnehmer hatten zwar in Woche 6 noch kein Ansprechen gezeigt, erreichten dies jedoch in Woche 12.

Ähnliche Trends für bessere Outcomes nach 52 Wochen bei ursprünglich rascherem Ansprechen auf die Therapie waren auch bei Schmerz, Müdigkeit, physischer Funktion sowie der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zu beobachten.

Patienten mit gutem Therapieansprechen schon nach 6 Wochen konnten auch grössere Verbesserungen bei der Lebensqualität verbuchen.

**Diskussion**

«Die Ergebnisse zeigen klar, dass klinische und radiologische Langzeitunterschiede zwischen Patienten bestehen, die nach 12 Wochen auf die Therapie ansprechen, und Patienten, die nicht ansprechen», kommentieren die Autoren ihre Post-hoc-Analyse. «Eine wichtige Beobachtung in dieser Studie ist, dass Patienten, die bis Woche 12 kein klinisches Ansprechen (definiert als DAS28-Veränderung  $\geq 1,2$ ) erreichten, in Woche 52 eine stärkere radiologische Progression erfuhren als Patienten mit Therapieansprechen.» Dieser Trend war in beiden Gruppen (CZP plus MTX und Plazebo plus MTX) vorhanden, unter Plazebo plus MTX aber ausgeprägter. Im Vergleich zu Plazebo hemmte die Zugabe von CZP zu MTX die radiologische Progression sowohl bei den 12-Wochen-Respondern als auch bei den 12-Wochen-Nonrespondern. Die Ergebnisse dieser Analyse stehen in Einklang mit Beobachtungen, die in anderen Therapiestudien bei rheumatoider Arthritis mit synthetischen DMARD und Biologika wie Infliximab gemacht wurden (4, 5). «Diese Ergeb-

nisse zusammen genommen stützen die Vorstellung, dass bei einem Patienten, der während der ersten 3 Monate kein klinisches Ansprechen auf die Therapie gezeigt hat, eine Anpassung der Behandlung sorgfältig abzuwägen ist», schreiben die Autoren. «Die Ergebnisse unserer Analyse zeigen klar, dass Patienten, die nach 12 Wochen kein klinisches Ansprechen erzielen, eine geringere Wahrscheinlichkeit für einen guten Langzeitverlauf haben. Dennoch sind weitere, prospektive Studien nötig, um den Effekt der Krankheitsaktivität zu Beginn zu klären, denn diese Untersuchung war eine Post-hoc-Analyse, und das Patientengut klinischer Studien reflektiert im Allgemeinen nicht das breitere Patientengut in der Praxis.» Trotz dieser Einschränkungen passen diese Ergebnisse sehr gut zu denjenigen in zahlreichen anderen Behandlungsstudien und entsprechen auch den neueren Empfehlungen zur Therapie der rheumatoiden Arthritis. ❖

**Quellen:**

1. Edward C. Keystone et al.: Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better long-term out-comes: Post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; 38: 990–996; doi: 10.3899/jrheum.100935
2. Edward C. Keystone et al.: Certolizumab Pegol plus Methotrexate is significantly more effective than placebo plus Methotrexate in inactive rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 50(11): 3319–3329; doi 10.1002/art.23964
3. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68(6): 805–811. *Epub* 2008, Nov 17.
4. Ichikawa Y et al.: Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol* 2010; 37: 723–729.
5. Smolen JS et al.: Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumor necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823–827.