

## Rheumastudien: Placeboeffekt nimmt zu

Bechman K et al. Placebo Response in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. J Rheumatol 2020; 47: 28–34

**Entscheidend für die Interpretation der Wirksamkeit einer Medikamentenbehandlung ist zu erkennen, wie hoch der Placeboeffekt auf die therapeutische Effektivität ist. Wissenschaftler des King's College in London überprüften, ob die Placebo-Reaktion im Zeitverlauf in randomisierten placebokontrollierten Studien im Indikationsgebiet der rheumatoider Arthritis, die zur Arzneimittelzulassung geeignet waren, zunimmt.**

Die Autoren durchsuchten die Datenbank des Cochrane Controlled Trials Register nach randomisierten placebokontrollierten Studien (RCTs) mit biologischen und zielgerichteten „disease modifying antirheumatic drugs“ (bDMARDs und tsDMARDs), die in Großbritannien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen waren. Die Stichworte lauteten: rheumatoide Arthritis (RA) zusammen mit Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Canakinumab, Tocilizumab, Sarilumab, Abatacept, Rituximab, Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib.

Publikationen in englischer Sprache zu Phase II und Phase III Studien wurden ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Studien, in denen die Patienten bisher nicht mit konventionell synthetischen DMARDS behandelt worden waren, keine Basis csDMARD-Therapie erhielten oder bereits Erfahrungen mit Biologika hatten sowie keine Placebogruppe als Kontrolle eingeschlossen war. Primäres Studienergebnis war das Ansprechen auf die Behandlung gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) ACR20, ACR50 und ACR70 im Zeitverlauf.

Die Literaturrecherche ergab insgesamt 1828 Studien, von denen 141 Phase II- und Phase III-Studien waren. Insgesamt wurden 109 Studien aus den oben genannten Gründen ausgesiekt, sodass 32 Studien in die

Auswertung gelangten. Von den 32 ausgewählten Studien wurden in 15 Studien TNF- $\alpha$ -Hemmer getestet, in 4 der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab und in 2 Studien der T-Zell-Aktivierungshemmer Abatacept untersucht. In 2 Studien wurde Rituximab und in 9 Studien Janus-Kinase-Inhibitoren gegen Placebo verglichen. Im Untersuchungszeitraum von 1999 bis 2018 gab es keinen signifikanten Trend in Bezug auf Alter oder Geschlecht der Patienten im Placebo-Arm. Die Krankheitsdauer, die Anzahl der geschwollenen Gelenke und der DAS28 (Disease Activity Score 28) unter Einbeziehung der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu Studienbeginn, nahmen im Laufe des Untersuchungszeitraums signifikant ab. Es gab einen statistisch signifikanten Anstieg der Placebo-ACR50- und ACR70-Reaktionen im Untersuchungszeitraum von 1999 bis 2018. Dieser Effekt blieb auch nach Korrektur von Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer sowie geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke signifikant.

#### FAZIT

In den letzten 2 Jahrzehnten hat die Placebo-Reaktion in klinischen RA-Studien zugenommen. Möglicherweise beruht dieses Phänomen auf einer Veränderung im RA-Phänotyp, in Änderungen des Studiendesigns und einem Bias hinsichtlich der Erwartung. Aber dieser Befund hat nach Auffassung der Autorinnen und Autoren Einfluss auf den Vergleich neuartiger mit etablierten Substanzen und sollte von Ärzten bei der Evaluation verschiedenartiger Therapien beachtet werden.

Richard Kessing, Zeiskam