

## Rheumatoide Arthritis: Methotrexat-Induktion plus Glukokortikoid-Brückentherapie

Stouten V et al. Five-year treat-to-target outcomes after methotrexate induction therapy with or without other csDMARDs and temporary glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the CareRA trial. *Ann Rheum Dis* 2021; annrheumdis-2020-219825. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219825

**Ziel der Therapie einer rheumatoiden Arthritis (RA) im Frühstadium ist die rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität. Eine belgische Multicenterstudie verglich verschiedene Behandlungsstrategien bei Betroffenen mit günstigen bzw. ungünstigen Prognosefaktoren. Nun berichtet das Forscherteam die Ergebnisse nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit.**

An der randomisierten kontrollierten CareRA-Studie nahmen initial 379 Patientinnen und Patienten mit einer seit kürzer als einem Jahr bestehenden RA teil, welche weder mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (csDMARDs) noch mit Glukokortikoiden vorbehandelt gewesen waren. Auf

der Basis der klassischen Prognosefaktoren (Rheumafaktor/Antikörper gegen citrullinierte Proteine, Krankheitsaktivität, Röntgenbefunde) bildeten die Forschenden ein Hoch- und ein Niedrigrisikokollektiv. Im Hochrisikokollektiv kamen gemäß Randomisierung 3 Strategien zur Remissionsinduktion zum Einsatz: COBRA Classic (Methotrexat plus Sulfasalazin), COBRA Slim (Methotrexat Monotherapie) sowie COBRA Avant-Garde (Methotrexat plus Leflunomid). In allen Fällen erfolgte zusätzlich eine Brückentherapie mit oralem Prednison in Form eines Step-Down-Protokolls. Die csDMARD-Kombinationstherapien wurden – sofern es die Krankheitsaktivität zuließ – im Verlauf auf eine Monotherapie reduziert. Im Niedrigrisikokollektiv kamen 2 Therapieprotokolle zum Einsatz: Das COBRA Slim-Regime sowie ein TSU (Tight Step Up)-Regime, welches die Methotrexat-Monotherapie ohne orale Glukokortikoide umfasste. Die Therapie folgte in allen Fällen dem Treat-to-Target-Prinzip. 252 der 322 Patientinnen und Patienten, welche die zweijährige CareRA-Intervention absolviert hatten, schloss das Forscherteam anschließend in die auf weitere 3 Jahre ausgelegte CareRA-plus-Studie ein, in deren Rahmen halbjährliche Nachbeobachtungsuntersuchungen erfolgten. Hierbei objektivierte das Forscherteam unter anderem die Krankheitsaktivität mithilfe des DAS28-CRP (Disease Activity Score in 28 Gelenken plus C-reaktives Protein) und des SDAI (Simplified Disease Activity Index), erfasste die Therapie Nebenwirkungen und bildete das funktionelle Ergebnis mithilfe des HAQ (Health Assessment Questionnaire) ab.

## Ergebnisse

203 Studienteilnehmende absolvierten die dreijährige CareRA-plus-Studie. In der Hochrisikogruppe hatte die Krankheitsaktivität in den ersten 16 Wochen der CareRA-Studie schnell abgenommen und blieb anschließend über die gesamten 5 Jahre stabil. Die einzelnen Therapiearme unterschieden sich dabei bezüglich des DAS28-CRP- und des SDAI-Score nicht wesentlich. Gleiches galt für den HAQ-Score. In der Niedrigrisikogruppe hatte dagegen das COBRA Slim-Protokoll sowohl im Hinblick auf die Krankheitsaktivität als auch die Funktionalität signifikante Vorteile gegenüber der Methotrexat-Monotherapie. Die Wahrscheinlichkeit für eine Remission war im Hochrisikokollektiv in allen

Behandlungsarmen ähnlich hoch. Im Niedrigrisikokollektiv hatten dagegen die mit COBRA Slim geführten Personen erneut einen signifikanten Vorteil. Am Ende der fünfjährigen Studienzeit hatten insgesamt 56 % der 203 Patientinnen und Patienten keine Therapieintensivierung benötigt: Im Hochrisikokollektiv waren 64, 58 bzw. 48 % der mit COBRA Classic, Slim bzw. Avant-Garde behandelten Personen ohne Therapieeskalation. Im Niedrigrisikokollektiv betraf dies 50 % der mit COBRA Slim- und 52 % der mit TSU Behandelten. Im Verlauf der 5 Jahre begannen 22 % der Personen eine Biologikatherapie, 25 % nahmen länger als 3 und 17 % länger als 6 Monate (außerhalb der Überbrückungsperiode) Glukokortikoide ein. Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschieden sich die 3 Hochrisiko-Therapien nicht. Im Niedrigrisikokollektiv beobachtete das Forscherteam 18 Nebenwirkungen bei 10 Slim- und 36 bei 17 TSU-Behandelten ( $p=0,048$ ).

#### FAZIT

Bei der RA im Frühstadium und ungünstigen Prognosemarkern, so das Fazit der Autorinnen und Autoren, haben alle Intensiv-Behandlungsstrategien auf der Basis von csDMARDs plus Glukokortikoid-Brückentherapie exzellente 5-Jahres-Ergebnisse. COBRA Slim eignet sich dabei für alle Betroffenen: Das Schema ist bei Hochrisikopatienten ähnlich effektiv wie komplexere Kombinationstherapien und ist im Niedrigrisikokollektiv dem konservativen Methotrexat-Step-Up-Protokoll überlegen.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell