

## Kombinationsbehandlung effektiv, wenn MTX nicht ausreicht

**Datum:** 26.07.2023

**Original Titel:**

Efficacy and safety of tofacitinib combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis

**Kurz & fundiert**

- Wenn Methotrexat nicht ausreicht: Kombination von MTX mit Tofacitinib?
- Systematischer Review und Metaanalyse
- 4 Studien mit insgesamt 1 782 Patienten mit rheumatoider Arthritis
- Kombination effektiver und mit geringerer Wahrscheinlichkeit für auffällige Leberwerte

**MedWiss - Die Kombination von Tofacitinib mit MTX kann der Wirksamkeit einer MTX-Monotherapie bei Patienten mit refraktärer rheumatoider Arthritis überlegen sein, dies zeigte eine Metaanalyse. Zudem war die Wahrscheinlichkeit für auffällige Leberwerte mit der Kombinationsbehandlung geringer als mit MTX allein. Weitere Studien müssen allerdings zeigen, ob die kombinierte Therapieoption als hepatoprotektiv bewertet werden kann.**

---

Um die fortschreitenden Entzündungsprozesse und Schädigungen von Gelenken aufzuhalten, erhalten Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) typischerweise eine durchgehende medikamentöse Behandlung mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten. Ein zentraler Wirkstoff in der RA-Behandlung ist Methotrexat (MTX), ein konventionelles, synthetisches Medikament. MTX wirkt jedoch nicht bei jedem Patienten ausreichend gut und kann auch mit Nebenwirkungen einhergehen, die beispielsweise die Leber betreffen können. Tofacitinib ist ein gut untersuchter und etablierter, aber neuerer Wirkstoff, der das Enzym Januskinase hemmt (Januskinaseinhibitor, kurz JAKi). Verschiedene Studien zeigten Vorteile der Kombinationstherapie mit Tofacitinib und MTX bei Patienten auf, die nicht ausreichend auf MTX ansprachen. Eine Metaanalyse hoher Qualität lag dazu jedoch bislang nicht vor.

### **Was bringt die Kombination mit Tofacitinib, wenn Methotrexat nicht ausreicht?**

Chinesische Wissenschaftler ermittelten daher die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Tofacitinib und Methotrexat im Vergleich zur MTX-Monotherapie bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis.

Die Autoren ermittelten in einer systematischen Recherche relevante Studien aus den medizinwissenschaftlichen Datenbanken PubMed, Web of science, Cochrane Library und EMBASE, mit Veröffentlichungsdaten bis April 2022. Randomisiert-kontrollierte klinische Studien mit Vergleich von Tofacitinib kombiniert mit MTX vs. MTX-Monotherapie bei Patienten mit aktiver RA wurden berücksichtigt. Als Hinweise auf die Wirksamkeit der jeweiligen Therapie wurden die Kriterien des

American College of Rheumatology (ACR) angewandt: symptomatische Verbesserung um 20 % (ACR20), 50 % (ACR50) oder 70 % (ACR70). Zudem erfasste die Analyse das Krankheitsaktivitätsmaß DAS28 (Disease activity score 28) unter Berücksichtigung des Entzündungsmarkers der Blutsenkungsrate (Erythrozytensedimentationsrate, ESR) sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse zur Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie.

### **Metaanalyse über 4 Studien mit 1 782 Patienten mit RA**

Die Analyse schloss 4 Studien mit insgesamt 1 782 Patienten ein. Die Kombinationsbehandlung mit Tofacitinib und MTX erhielten 1 345 Patienten, 437 Patienten erhielten ausschließlich MTX. Die Kombination mit Tofacitinib ergab signifikante Verbesserungen im Vergleich zur MTX-Monotherapie:

- ACR20: Odds ratio, OR: 3,62; 95 % Konfidenzintervall, KI: 2,84 - 4,61;  $p < 0,001$
- ACR50: OR: 5,17; 95 % KI: 3,62 - 7,38;  $p < 0,001$
- ACR70: OR: 8,44; 95 % KI: 4,34 - 16,41;  $p < 0,001$
- DAS28 (ESR)  $< 2,6$ : OR: 4,71; 95 % KI: 2,06 - 10,77;  $p < 0,001$

Im Rahmen der Kombinationsbehandlung war die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse niedriger als mit der MTX-Monotherapie (OR: 1,42; 95 % KI: 1,08 - 1,88;  $p = 0,01$ ). Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund mangelnder Wirkung oder wegen unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht zwischen den beiden Therapieansätzen (OR: 0,93; 95 % KI: 0,52 - 1,68). Wurde Tofacitinib mit MTX kombiniert, wurden seltener auffällige Leberwerte festgestellt als mit der MTX-Monotherapie (OR: 1,86; 95 % KI: 1,35 - 2,56). In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse, beispielsweise Neutropenie, Anämie oder kardiovaskuläre Erkrankungen, unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht.

### **Kombination effektiver und mit geringerer Wahrscheinlichkeit für auffällige Leberwerte**

Mit Blick auf die Krankheitsaktivität (ACR20, ACR50, ACR70 und DAS28-ESR) zeigte sich somit die Kombination von Tofacitinib mit MTX einer MTX-Monotherapie bei Patienten mit refraktärer rheumatoider Arthritis überlegen. Mit der Kombinationsbehandlung kam es mit geringerer Wahrscheinlichkeit zu auffälligen Leberwerten als mit MTX allein. Ob die kombinierte Therapieoption als hepatoprotektiv bewertet werden kann, sollte jedoch in weiteren, größeren klinischen Studien geprüft werden, schließen die Autoren.

#### **Referenzen:**

Gao Y, Gao YN, Wang MJ, Zhang Y, Zhang FQ, He ZX, Chen W, Li HC, Xie ZJ, Wen CP. Efficacy and safety of tofacitinib combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023 Apr 28;9(5):e15839. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15839. PMID: 37215854; PMCID: PMC10196519.