

Leflunomid als Kombinationspartner von TNF-Blockern bei Methotrexat-Unverträglichkeit

K. Krüger, B. Manger und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

August 2008

TNF-Blocker sind zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat (Mtx) bzw. im Falle von Etanercept und Adalimumab auch in Monotherapie zugelassen. Bei kombinierter Therapie mit Mtx hat sich in kontrollierten Studien eine deutlich bessere Wirksamkeit als bei monotherapeutischem Einsatz gezeigt (1,2). Bei einem Teil der Patienten bestehen jedoch Kontraindikationen für eine Behandlung mit Mtx. Nebenwirkungen unter Mtx traten in einer Kohortenstudie aus einer amerikanischen Versicherungs-Datenbank mit einer Häufigkeit von 145/1000 Patientenjahre auf, in einem Teil davon musste die Substanz wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden (3). Die Abbruchrate wegen Toxizität lag in einer Metaanalyse im Zeitraum von fünf Jahren bei 35 % (4).

Bei Ausfall von Mtx aus den genannten Gründen steht kein anderes für den kombinierten Einsatz mit TNF-Blockern zugelassenes oder in kontrollierten Studien erprobtes Basistherapeutikum (DMARD) zur Verfügung, außerhalb kontrollierter Studien gibt es jedoch multiple positive Erfahrungen mit solchen Kombinationen aus Register-Daten und offenen Studien (u.a. 5 – 8). Leflunomid (LEF) ist anhand dieser Datenlage nach Mtx der meistverwendete Kombinationspartner.

Publizierte Erfahrungen zur Kombination TNF-Blocker + LEF

Zwei Auswertungen aus großen nationalen Biologika-Registern sind in jüngster Zeit zur Anwendung von LEF als Kombinationspartner von TNF-Blockern veröffentlicht worden. Aus dem Schweizer SCQM-RA-Register wurde von 260 mit dieser Therapie behandelten Patienten berichtet, 21 % sämtlicher mit TNF-Blockern behandelten Patienten hatten hier LEF als Kombinationspartner (6). Die klinischen und radiologischen Daten der Kombination TNF-Blocker+LEF unterschieden sich nicht wesentlich von denen der Kombination TNF-Blocker+Mtx, ebenso fanden sich keine Unterschiede bezüglich Therapie-Sicherheit und Langzeit- Therapietreue über einen Zeitraum von vier Jahren.

In einer Auswertung aus dem deutschen RABBIT-Register wurde über 391 Kombinationstherapien von LEF mit den drei zugelassenen TNF-Blockern im Vergleich zu 1352 Kombinationen TNF-Blocker+Mtx berichtet (7). LEF zeigte sich hier ebenfalls als ein vergleichbar gut wirksamer und verträglicher Kombinationspartner. Im beobachteten dreijährigen Therapieverlauf zeigten die Kombinationen mit Adalimumab und Etanercept für LEF und Mtx gleiche Abbruchraten, Infliximab wies in der Kombination mit LEF etwas höhere Abbruchraten auf.

Eine unter kontrollierten Bedingungen durchgeführte Halbjahres-Studie mit Adalimumab (STAR-Studie) zeigte für die klassische Kombination mit Mtx (56 % der 318 Patienten) die gleichen Ergebnisse wie für die Kombination mit anderen DMARD, darunter in 13.2 % die Kombination mit LEF (9). Eine weitere prospektive, multinationale Studie mit Adalimumab (ReAct-Studie), die in ambulanten rheumatologischen Zentren durchgeführt wurde, ließ die Fortführung der laufenden DMARD-Therapie innerhalb der Studie zu (5). In dieser Studie wurden insgesamt 902 Patienten mit der Kombination Adalimumab + DMARD behandelt, darunter 568 mit Mtx und 225 mit LEF. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede in Ansprechen und Toxizität zwischen den einzelnen Kombinationen.

In einer retrospektiven französischen Untersuchung wurden insgesamt 171 Fälle einer Kombinationstherapie LEF+Infliximab, dazu weitere 54 Fälle mit der Kombination Azathioprin+Infliximab ausgewertet, der überblickte Zeitraum lag im Schnitt bei rund neun Monaten (8). 23.5 % der Therapien wurden wegen Nebenwirkungen, nur 4 % wegen Ineffektivität beendet, zum Zeitpunkt der Auswertung wurde die Therapie bei 161 Patienten weiter fortgesetzt, es traten keine unerwarteten oder fatalen Nebenwirkungen auf.

Eine weitere retrospektive Untersuchung analysierte 364 finnische RA-Patienten unter Infliximab in Kombination mit verschiedenen DMARD und fand ebenfalls keine Unterschiede zwischen den einzelnen Kombinationen (10). 68 % standen unter Kombination mit Mtx, 32 % unter Infliximab + andere DMARD, darunter 11 % LEF. Eine prospektive britische Halbjahres-Beobachtungsstudie untersuchte bei 2711 Patienten die Kombination verschiedener DMARD mit Infliximab und Etanercept (11). Insgesamt 1454 Patienten erhielten eine Kombination mit Mtx, 366 Patienten mit anderen DMARD, in erster Linie LEF (n = 161). Erneut zeigten sich zwischen den einzelnen Kombinationen keine wesentlichen Unterschiede.

In einer offenen prospektiven Multicenterstudie wurden 72 RA-Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf LEF über 30 Wochen zusätzlich mit Infliximab behandelt (16). Es kam zu einem ausgezeichneten klinischen Ansprechen, die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag bei 18.1 %. Eine prospektive holländische Untersuchung verglich die Kombination von Infliximab + LEF (n = 33) mit einer Gruppe von 95 Patienten mit anderen DMARD-Kombinationen zusätzlich zu Infliximab (12). Zwischen beiden Gruppen ergaben sich bezüglich Ansprechen und Sicherheit keine relevanten Unterschiede. Eine weitere Studie verglich prospektiv Infliximab in Kombination mit Mtx (n = 27) bzw. LEF (n = 23), hier fanden sich in der LEF-Gruppe mehr Abbrüche wegen Nebenwirkungen (10 vs. 1), die Wirksamkeit war in beiden Gruppen gleich (13).

Eine offene retrospektive Untersuchung berichtete über 17 mit der Kombination Infliximab + LEF behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten unter Monotherapie (14). 11 Patienten zeigten ein gutes klinisches Ansprechen, die Verträglichkeit war unter Monotherapie und in der Kombination ähnlich. Eine weitere offene retrospektive Auswertung berichtet über die Ergebnisse von 45 mit dieser Kombination behandelten Patienten, bei guter Wirksamkeit waren nach 18 Monaten noch rund 73 % der Patienten unter dieser Therapie (15).

Auf der Basis der Datenlage mit bis dahin bereits mehr als 700 publizierten Fällen einer Kombinationsbehandlung TNF-Blocker + LEF wurden 2005 nach einem Expertentreffen vorläufige Therapie-Empfehlungen für die Durchführung dieser Kombinationstherapie publiziert (16). In dieser Publikation wird zugleich eine Literaturübersicht mit ergänzenden weiteren kleineren Studien zu dieser Kombination und den Erfahrungen aus zwei großen amerikanischen Datenbanken gegeben, die den Gesamtüberblick abrundet.

In jüngster Zeit werden die Erfahrungen mit dem kombinierten Einsatz von TNF-Blockern und LEF durch einen ersten Bericht über die Anwendung der Kombination Etanercept+LEF im Krankengut der juvenilen idiopathischen Arthritis aus dem deutschen JIA-Biologika-Register ergänzt (17). 33 jugendliche Patienten wurden hier ohne schwerwiegende unerwünschte Wirkungen und mit guter Wirksamkeit über einen Zeitraum von 6 – 12 Monaten behandelt. Bei 16 der Patienten, die zunächst nur mit Etanercept behandelt waren, konnte erst nach Zugabe von LEF eine befriedigende therapeutische Einstellung erreicht werden.

Der aktualisierte Therapiehinweis zu Leflunomid des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.August 2007 (18)

Im Februar 2008 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss eine aktualisierte Fassung seines Therapiehinweises zu LEF. In einem eigenen Absatz wird hier auf den möglichen Einsatz in

Kombination mit TNF-Blockern eingegangen. Aufgrund des Fehlens kontrollierter Studien wird ein ungesicherter Nutzen konstatiert, des Weiteren wird ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen angegeben. In der Schlussfolgerung wurde deshalb diese Kombination als unwirtschaftlich abgelehnt. Beide Begründungen sind jedoch nicht stichhaltig: Es existiert keine Evidenz für ein „erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen“, auch der Therapiehinweis selbst gibt keine Begründung für diese Aussage. Tatsächlich fehlen kontrollierte Studien für die Kombination LEF+TNF-Blocker, wie sie im Übrigen generell für sämtliche DMARD außer Mtx fehlen. Unterhalb des Evidenzlevels kontrollierter Studien existieren jedoch (wie oben aufgeführt) multiple Erfahrungen mit mehr als 1000 publizierten Fällen, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombinationstherapie dokumentieren (Übersicht u. a. bei 16).

Als therapeutische Alternativen bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Mtx wird vom Bundesausschuss zunächst eine Monotherapie mit Adalimumab oder Etanercept empfohlen, was vor dem Hintergrund der Unterlegenheit dieser Monotherapie im Vergleich zu Kombinationen eine Einbuße an Effektivität erwarten lässt. Bei Versagen dieser TNF-Blocker-Monotherapie wird dann ein Wechsel auf Abatacept oder Rituximab empfohlen. Da es sich hier jedoch um Patienten handelt, für die Mtx nicht mehr in Frage kommt, und beide Substanzen ausschließlich in Kombination mit Mtx zugelassen sind, ist diese zweite Empfehlung in sich widersprüchlich bzw. unlogisch.

Zusammenfassung:

In der Kombinationstherapie mit TNF-Blockern muss die Kombination mit Mtx aufgrund der meisten Erfahrungen in kontrollierten Studien wie auch bei der Anwendung in der Praxis als die erstrangige Option gelten. Dies entspricht auch dem Zulassungsstatus. Da die Kombination von TNF-Blockern mit DMARD einerseits aus den oben genannten Gründen gegenüber der Monotherapie deutliche Vorteile bietet, andererseits bei einem kleineren Teil der Patienten Mtx als Kombinationspartner nicht in Frage kommt, ist für solche Patienten der Bedarf an alternativen Kombinationspartnern unstrittig. Aus einer Vielzahl von prospektiven und retrospektiven Studien ergibt sich die Evidenz, dass die Kombination von TNF-Blockern mit anderen DMARD zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich Ansprechen und Sicherheit führt wie die Kombination mit Mtx. Bei Vorhandensein mehrerer prospektiver Kohortenstudien ist dabei von einem Evidenzgrad 2 auszugehen. Ein höherer Evidenzgrad wird auch in Zukunft vermutlich nicht erreichbar sein, da aufgrund des finanziellen Aufwandes nicht mit der Durchführung weiterer randomisierter kontrollierter Studien zur kombinierten Therapie von TNF-Blockern mit anderen DMARD zu rechnen ist.

Aus therapeutischen Gesichtspunkten ist es trotz der fehlenden maximalen Evidenz notwendig, dass die Kombination von TNF-Blockern mit anderen DMARD als Mtx für solche Patienten möglich ist, bei denen Mtx nicht mehr eingesetzt werden kann. Die zahlenmäßig größten Erfahrungen bestehen dabei mit mehr als 1000 publizierten Fällen für die Kombination TNF-Blocker + LEF. Überdies gibt es für diese Kombination bereits publizierte internationale Therapie-Empfehlungen (16).

Der Nutzen dieser Kombinationstherapie ist in Studien belegt, die Toxizität liegt auf der Basis von Daten aus Patientenregistern nicht höher als bei den anderen Kombinationen. Der Einsatz einer solchen Therapie für den oben definierten Patientenkreis (Mtx-Kontraindikationen bzw. – Unverträglichkeit) sollte daher für den Rheumatologen möglich sein.

Literatur:

1. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. 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 who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26 – 37.

2. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675 – 681.
3. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L, Stang P. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J rheumatol* 2004; 31: 1906 – 1911.
4. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C.: Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2000; 39: 975 – 981.
5. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas AG, Bijlsma JW, Unnebrink K, Kary S, Kupper H.: Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 732 – 739.
6. Finckh A, Dehler S, Gabay C: The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 online 29.1.2008 (doi: 10.1136/ard.2007.085696)
7. Zink A, Strangfeld A, Herzer P, Bungartz C, von Hinüber U, Wassenberg S, Listing J: Leflunomide is an acceptable combination partner for TNF inhibitors if methotrexate is not tolerated - results from the German Biologics register. *Arthritis Rheum* 2007; 56, S181, Abstr.342.
8. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL, Cantagrel A, Pavy S, Deslandre CJ, Debais F, Combe B: Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006; 33: 865 – 869.
9. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK.: Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563 – 2571.
10. Nordström DC, Konttinen L, Korpela M, Tiippana-Kinnunen T, Eklund K, Forsberg S, Ilva K, Kaipainen-Seppänen O, Malmi T, Ylä-Kerttula T, Honkanen V.: Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatol Int* 2006; 26: 741 – 748.
11. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1786 – 1794.
12. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, van Riel PL.: The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study. *Rheumatology* 2005; 44: 472 – 478.
13. Cobo Ibáñez T, Yehia Tayel M, Balsa Criado A, Hernández Sanz A, Martín Mola E.: Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1467 – 1468.

14. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, Navaux F, Zabraniecki L, Cantagrel A.: Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 328 – 330.
15. Ortiz García AM, González-Alvaro I, Roselló Pardo R, Carmona L, Fábregas Canales MD, Monteagudo Saez I: Effectiveness and safety of infliximab combined with leflunomide in chronic polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 790.
16. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, Strand CV, van riel PLCM, Smolen JS: Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32: 1620-1631
17. Földvari I, Thome N, Moebius D, Urban A, Horneff G: Safety and efficacy of combination therapy with etanercept and leflunomide in active juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67, Suppl.II, 268, THU0422.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss: Therapiehinweis zu Leflunomid vom 16.August 2007. *Dt Ärzteblatt* 2008; 105: A 409 – A 412 (B365-B368).