



Heeft etanercept in monotherapie of in combinatie met methotrexaat een meerwaarde ten opzichte van methotrexaat in monotherapie bij patiënten met psoriasis artritis?

Referentie

Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112-24. DOI: 10.1002/art.40851

Duiding

René Westhovens, reumatoloog, emeritus gewoon hoogleraar KULeuven

In 2005 bespraken we in Minerva een studie die de meerwaarde van een combinatie van etanercept en methotrexaat versus methotrexaat of etanercept in monotherapie aantoonde bij patiënten met actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op DMARD's (andere dan methotrexaat) (1,2). Niettegenstaande methotrexaat door verschillende richtlijnen wordt aanbevolen bij patiënten met psoriasis artritis zonder voorafgaande behandeling met DMARD's is het effect nog onduidelijk (3-5). Zo vond een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek bij DMARD naïeve patiënten na 6 maanden geen statistisch significant verschil tussen methotrexaat en placebo (6). Daarnaast bleken verschillende TNF-remmers, waaronder etanercept, wel effectief te zijn voor de symptomen van psoriasis artritis (7,8). Of de combinatie met methotrexaat het effect van etanercept kan verhogen, is echter nog onduidelijk.

Een multicenter, gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde fase 3-studie bij patiënten met psoriasis artritis die nog geen behandeling kregen met methotrexaat of biologicals, onderzocht het effect van methotrexaat en etanercept in monotherapie alsook het effect van een gecombineerde behandeling met beide DMARD's (9). Men includeerde 851 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 48,4 (SD 13,1) jaar, die gemiddeld 3,2 (SD 6,3) jaar (56% <2 jaar) leden aan psoriasis artritis en minstens één actief psoriasis huidletsel ≥ 2 cm diameter en minstens 3 pijnlijke en 3 gezwollen gewrichten hadden. De deelnemers werden op een correcte manier gerandomiseerd in 3 behandelingsgroepen met respectievelijk methotrexaat 20 mg/w oraal in monotherapie (n=284), etanercept 50 mg/w subcutaan in monotherapie (n=284) of een combinatie van beide middelen (n=283). Om dubbele blindering te verzekeren voegde men bij de patiënten onder monotherapie met oraal methotrexaat en subcutaan etanercept respectievelijk ook subcutaan en oraal placebo toe aan de behandeling. Alle patiënten gebruikten wekelijks 5-7 mg foliumzuur.

Na 24 weken zag men in de 3 studiegroepen een studie-uitval van ongeveer 20%. Op basis van een **intention-to-analyse** vertoonden na 24 weken meer patiënten in de etanercept-monotherapie-groep dan in de methotrexaat-monotherapie-groep een **ACR (American College of Rheumatology) 20% respons** en een **MDA (Minimal Disease Activity) respons** (resp. 60,9% versus 50,7% (p=0,029) en 35,9% versus 22,9% (p=0,005)). Ook was er meer respons op zowel ACR 20% als MDA met de combinatietherapie dan met methotrexaat-monotherapie (resp. 65% versus 50,7% (p=0,005) en 35,7% versus 22,9% (p=0,005)). Ongewenste effecten waren niet verschillend tussen de 3 groepen. Radiografische schade na 48 weken was statistisch significant lager in beide onderzoekarmen met etanercept. Hierbij dient wel vermeld te worden dat de radiografische schade zeer beperkt was waardoor dit statistisch significante verschil mogelijks weinig klinisch relevant is. Er dient tevens opgemerkt te worden dat axiale aantasting (sacroiliitis/spondylitis) niet apart geëvalueerd werd. Behalve voor enkele dermatologische uitkomsten waren er geen verschillen tussen etanercept monotherapie en etanercept in combinatie met methotrexaat. Misschien was er hiervoor te weinig power want voor de berekening van de steekproefgrootte vertrok men van de vergelijking tussen een behandeling met etanercept enerzijds en methotrexaat in monotherapie anderzijds. Door het ontbreken van een placebogroep kunnen we uit deze studie ook niets besluiten over effectiviteit van methotrexaat-monotherapie. We dienen verder op te merken dat de conclusies voor etanercept niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere TNF-remmers waar combinatie met methotrexaat effect kan hebben op bijvoorbeeld drug survival (tijdsinterval tussen start en stop van de behandeling) (10). Nogmaals is duidelijk geworden dat de artritiscomponent niet altijd dezelfde respons vertoont als de extra-artculaire component van de ziekte, zoals ook mocht blijken uit recente studies met andere biologicals (11).

Besluit

Uit deze correct opgezette, dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie kunnen we besluiten dat bij patiënten met psoriasis arthritis met relatief een korte ziekteduur en weinig voorafgaande behandelingen etanercept de symptomen meer onderdrukt dan methotrexaat in monotherapie. De combinatie van etanercept en methotrexaat gaf geen extra voordeel.

Voor de praktijk

Het primaire behandeldoel van psoriasis arthritis bestaat erin de ziekteactiviteit te beperken, de levenskwaliteit en de functionele status te vergroten, structurele schade te voorkomen en ongewenste effecten tot het minimum te beperken (3). Zoals bij reumatoïde arthritis is hiervoor een doelgerichte strategie met regelmatige monitoring en aanpassing van de therapie noodzakelijk (12,13,4). Bij patiënten met weinig ziekteactiviteit kunnen NSAID's gedurende 3-6 maanden tot bereiken van klinische remissie of een lage dosis systemische corticosteroiden (<7,5 mg/dag prednisone) gedurende korte periodes gebruikt worden (4,5). Bij patiënten met actieve ziekte en ongunstige prognose of bij patiënten die onvoldoende reageren op NSAID's na 3-6 maanden, kunnen DMARD's opgestart worden (4). Niet-biologische DMARD's (zoals methotrexaat) vormen hierbij de initiële stap (3-5). Bij onvoldoende effect kan worden overgeschakeld naar biologische medicatie (3,5). De hoger besproken studie toont aan dat bij patiënten met psoriasis arthritis met relatief korte ziekteduur en weinig voorafgaande behandelingen etanercept de symptomen meer onderdrukt dan methotrexaat. We dienen evenwel nog op te merken dat psoriasis arthritis een heterogene aandoening is (zowel articulaire als qua extra-articulaire verschijnselen) en dat de resultaten van deze studie dus voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden bij de behandeling in de dagelijkse praktijk van individuele patiënten met psoriasis arthritis.

Referenties

1. Ravelingien I, Van Wilder P, Verschueren P, Westhovens R. Etanercept in combinatie met methotrexaat bij reuma. *Minerva* 2005;4(1):2-4.
2. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators). Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexaat compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7
3. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:2-29. DOI: 10.1002/acr.23789.
4. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71. DOI: 10.1002/art.39573
6. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77. DOI: 10.1093/rheumatology/kes001
7. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72. DOI: 10.1002/art.20335
8. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7
9. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112-24. DOI: 10.1002/art.40851
10. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients Included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:132-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202347
11. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al; SPIRIT S2H Study Group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123-31. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
12. Westhovens R. Doelgerichte behandelingsstrategie van reumatoïde arthritis. *Minerva* 2017;16(2):39-42.
13. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:523-31. DOI: 10.7326/M15-0919