

Rheumatoide Arthritis – Remission im Fokus einer zielorientierten Therapie

C. Fiehn¹

Rheumatologie

Schlüsselwörter

- ▶ rheumatoide Arthritis
- ▶ Definition der Remission
- ▶ „treat to target“

Keywords

- ▶ rheumatoid arthritis
- ▶ definition of remission
- ▶ treat to target

Was ist neu?

- ▶ **Neue, strengere Definition der Remission:** Therapiestrategien mit dem Ziel der möglichst weitgehenden Unterdrückung der Entzündung haben sich in klinischen Studien als hochwirksam erwiesen, um die Prognose der rheumatoiden Arthritis (RA) zu verbessern. Eine internationale Initiative hat nun die Remission der RA neu definiert und dabei strengere Standards festgelegt, die Patienten mit einer tatsächlichen Remission besser von denen mit nur einer geringen Krankheitsaktivität trennen. Dies soll dazu dienen, Therapieziele zu definieren, die eine weitere Verbesserung der Prognose ermöglichen.
- ▶ **Treat to target – von klinischen Studien zur Empfehlung für die Praxis:** Eine weitere Initiative hat darüber hinaus Empfehlungen erarbeitet, mit denen eine solche zielorientierte Therapie („treat to target“) in der Praxis umgesetzt werden kann. In den Fokus gesetzt wird das Therapieziel Remission und damit die Verhinderung der Entstehung und des Fortschreitens von strukturellen Veränderungen. Dies soll über systematische Assessments des Patienten, engmaschige Anpassung der Therapie und die Einbindung des Patienten in die Therapieentscheidungen („shared decision“) gelingen.

Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung, von der ca. 3,5% der Frauen und 1,7% der Männer irgendwann in ihrem Leben betroffen werden [2]. Durch die allmähliche Zerstörung der Gelenke und die systemischen Folgen der chronischen Entzündung z.B. auf das kardiovaskuläre System, resultiert sie bei vielen der betroffenen Patienten in Behinderung, dauerhaft reduzierter Lebensqualität und erhöhter Mortalität. Moderne Therapiestrategien mit dem frühen Einsatz von „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARD) und im weiteren Verlauf auch Biologika können diese Prognose verbessern [19]. Die möglichst effektive Unterdrückung des entzündlichen Prozesses und die dauerhafte Kontrolle der Erkrankung scheinen dafür eine Schlüsselbedeutung zu haben. Bei anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder Hypercholesterinämie hat sich die Orientierung an Therapiezielen zur Steuerung und Eskalation der Therapie bewährt. Dieses Prinzip nennt man auch „treat to target“. Bei der RA ist

das Erreichen einer möglichst niedrigen Krankheitsaktivität und im Idealfall einer Remission assoziiert mit dem Stopp der radiologisch sichtbaren Gelenkdestruktion und damit auch der funktionellen Einschränkung bis zur Behinderung [13]. Zur Definition der Remission wurde bisher diejenige der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) herangezogen, die sich von dem „Disease Activity Score“ (DAS) ableitete [5]. Dieser zusammengesetzte Score errechnet aus der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, der Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (alternativ: C-reaktives Protein) eine Zahl zwischen 0 und 9, die reproduzierbar und verlässlich die Krankheitsaktivität der RA misst. Aufgrund seiner hohen Praktikabilität hat sich der DAS mit der Untersuchung von 28 Gelenken (DAS28) in der Praxis als Aktivitätsparameter weitgehend durchgesetzt, wenn auch noch andere Assessments wie der „Simplified Clinical Disease Activity Index“ (SDAI) angewendet werden [9]. Als Remission wird bisher das Erreichen niedriger Scores, bei DAS28 ein Wert von <2,6, definiert [16]. Eine solche Remission wird im praktischen Alltag der Rheumatologen durch moderne Therapiestrategien durchaus erreicht: Die internationale QUEST-RA-Untersuchung zeigte für Deutschland eine Rate von 18% Remissionen nach der oben genannten Definition [15].

Neue, strengere Definition der Remission

Die Definition der Remission als DAS28 <2,6 war jedoch auch Gegenstand von Kritik. Tatsächlich ist es mit diesem Instrument sogar möglich, mehrere geschwollene Gelenke zu haben und doch die Definition einer Remission zu erreichen. Dass ein DAS28 < 2,6 eher niedrige Krankheitsaktivität als eine wirkliche Remission anzeigt [8], demonstrieren auch Daten wie die der schwedischen SWEFOT-Studie: Dabei zeigten Patienten, welche eine Therapie mit Methotrexat erhielten, u.U. auch dann eine radiologische Progredienz der strukturellen Gelenkveränderungen, wenn sie per definitionem in Remission waren [10]. Um ein Therapieziel zu schaffen, bei dem tatsächlich die Folgeschäden der RA mit den strukturellen Schäden der Gelenke verhindert werden, war daher eine neue Definition der Remission nötig.

Zu diesem Zweck haben europäische und US-amerikanische Rheumatologen eine Initiative begründet, um eine neue Definition der Remissi-

Institut

ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0031-1298837
Online Publikation:
Dtsch Med Wochenschr 2012;
137: 206–209 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. C. Fiehn

ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden
Rotenbachtalstraße 5
76530 Baden-Baden
Tel. 07221 352401
Fax 07221 352490
eMail c.fiehn@acura-
kliniken.com

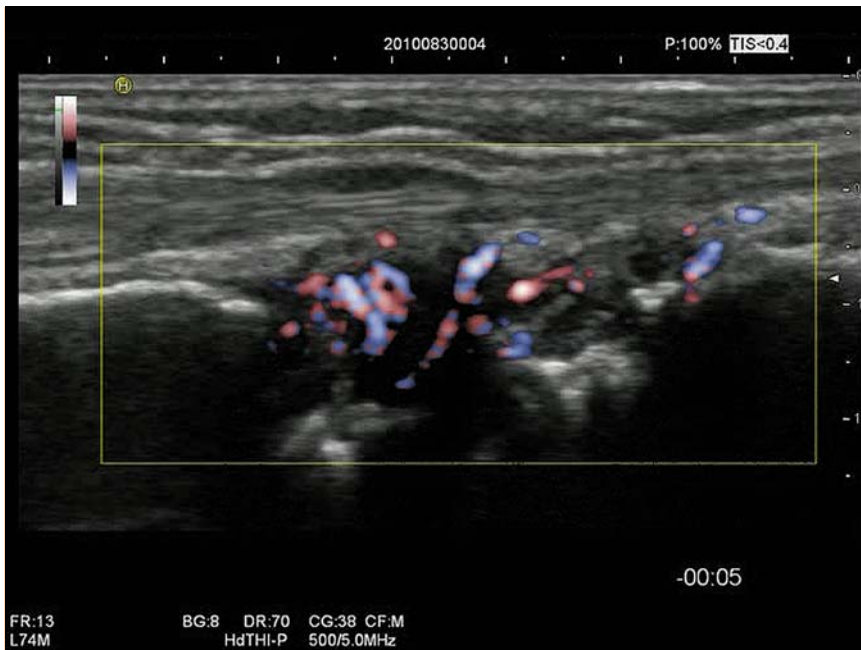


Abb.1 Aktive Arthritis des Handgelenks mit echoarmen Saum und Powerdopplersignal als Hinweis auf aktive Entzündung bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Gelenksonographie ist geeignet, klinische Untersuchungsbefunde zur Aktivitätsbestimmung einer Arthritis zu validieren.

Tab.1 Definitionen des „American College of Rheumatology“ (ACR) und der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) für Remission in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis [3].

Boole-basierte Definition*
Zu jedem Zeitpunkt muss der Patient alles Folgende erfüllen:
▶ Schmerzhaftes Gelenke ≤ 1
▶ Geschwollene Gelenke ≤ 1
▶ C-reaktives Protein ≤ 1 mg/dl
▶ Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität ≤ 1 (auf einer Skala von 0–10)
Index-basierte Definition
Zu jedem Zeitpunkt muss der Patient einen SDAI-Score (Simplified Disease Activity Index) von $\leq 3,3$ haben.
Das entspricht der Summe von
▶ Zahl der schmerzhaften Gelenke
▶ Zahl der geschwollenen Gelenke (jeweils 28)
▶ Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität
▶ C-reaktives Protein
* Nach dem mathematischen Begriff des Booleschen Operators (jeder Parameter wird definiert als in Remission oder nicht: 0 oder 1)

on für klinische Studien zu entwickeln [3]. Diese vorläufigen American College of Rheumatology (ACR)/EULAR-Kriterien der Remission setzen erhebliche strengere Maßstäbe für eine Remission (► Tab.1). Erneut wurde die Untersuchung von 28 Gelenken auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit in die Messung einbezogen. Da Füße und Sprunggelenke bezüglich Schwellung und Druckschmerz eine geringe Untersuchungsgenauigkeit zeigen, wurden diese wie beim DAS-28 nicht in die Messung mit einbezogen. Die Autoren empfehlen aber, dass die Untersuchung der Fußgelenke auf jeden Fall dokumentiert wird. Darü-

ber hinaus gehen die Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität und die Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP) in die Messung mit ein.

Die neuen Remissionskriterien definieren also strenger als die vorher üblichen die Grenze für eine Remission. Dabei wurde darauf geachtet, dass einfach in der Praxis anzuwendende Parameter gewählt wurden. Dies ist auch der Grund, weswegen Bildgebung wie Befunde der Gelenksonographie (► Abb.1) oder der Magnetresonanztomographie nicht in die Definition mit aufgenommen wurden, obwohl sie in der Praxis natürlich wert-

voll sein können, um die Befunde der klinischen Untersuchung zu validieren. Statt der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) wird das CRP für die Berechnung herangezogen, da es besser standardisierbar ist. Die Autoren geben aber an, dass wahrscheinlich eine BKS von <20 mm/h bei Männern und <30 mm/h bei Frauen dem CRP-Wert von <1 mg/dl gleichwertig ist. Weiter ist für eine Remission das Vorhandensein einzelner geschwollener oder druckschmerzhafter Gelenke möglich. Dies entspricht der klinischen Realität und natürlich auch der limitierten Spezifität dieser Befunde der klinischen Untersuchung.

Nach der Anwendung der neuen Kriterien auf Datensätze von RA-Kohorten trennt diese neue Definition besser als ältere Definitionen niedrige Krankheitsaktivität von einer tatsächlichen Remission. Noch müssen die neuen Kriterien in der Praxis getestet und validiert werden. Erste Untersuchungen zeigen jedoch bereits, dass derzeit noch eine deutlich geringere Anzahl von Patienten mit den neuen Kriterien eine Remission erreichen dürften. Nach einer Auswertung einer RA-Kohorte von Rotar et al. [11] waren dies 13 vs. 31% nach der bisherigen DAS28-basierten Definition. Gleichzeitig wären die Erfüllung der Kriterien aber mit einer weiteren Reduktion der radiologisch-sichtbaren Destruktion der Gelenke und damit Verhinderung von Behinderung assoziiert. Weitere Anstrengungen, um die Remission nach den neuen Kriterien zu einem realistischen Behandlungsziel für eine Mehrzahl der Patienten mit RA zu machen, sind daher notwendig.

Klinische Relevanz

Noch mehr als bisher sollte sich der Arzt bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht mit einem Teilansprechen der Therapie zufrieden geben. Die neuen Kriterien für Remission definieren noch strenger einen Zustand der Entzündungsfreiheit, den der Patient mit rheumatoider Arthritis erreichen sollte. Damit kann das Fortschreiten der Gelenkerstörung aufgehalten und die Gefahr der dauerhaften Behinderung verringert werden.

Tab.2 Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis nach dem Prinzip „treat to target“ [14].

Übergeordnete Prinzipien
a. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis muss auf der gemeinsamen Entscheidung von Patient und Rheumatologe beruhen („shared decision“).
b. Das primäre Ziel der Behandlung ist die Maximierung einer langfristigen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Überprüfung der Krankheitssymptome, Abwendung struktureller Schäden, Normalisierung der Körperfunktionen und sozialer Teilhabe.
c. Die Hemmung der Entzündungsaktivität ist der wichtigste Weg, diese Ziele zu erreichen.
d. Die bestmögliche Behandlung durch Messung der Krankheitsaktivität und entsprechende Therapieanpassung optimiert das Therapieergebnis.
10 Empfehlungen
1. Das primäre Ziel der Behandlung sollte der Zustand der klinischen Remission sein.
2. Klinische Remission ist definiert als das Fehlen von Zeichen und Symptomen einer signifikanten inflammatorischen Krankheitsaktivität.
3. Während die Remission ein eindeutiges Ziel sein sollte, kann jedoch, basierend auf einer stabilen Datenlage, eine niedrige Krankheitsaktivität ein akzeptables alternatives Therapieziel sein, insbesondere bei längerfristig bestehender Erkrankung.
4. Bis das gewünschte Behandlungsziel erreicht ist, sollte die medikamentöse Therapie mindestens alle 3 Monate angepasst werden.
5. Messergebnisse zur Behandlungsqualität müssen regelmäßig gewonnen und dokumentiert werden, häufig monatlich bei Patienten mit hoher bis mäßiger Krankheitsaktivität oder weniger häufig (z.B. alle 3–6 Monate) bei Patienten mit anhaltend niedriger Krankheitsaktivität oder Remission.
6. Validierte Messinstrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität, die Assessments zum Gelenkstatus enthalten, werden in der klinischen Routine benötigt, um Therapieentscheidungen zu lenken.
7. Neben der Messung der Krankheitsaktivität sollten im Hinblick auf klinische Entscheidungen auch strukturelle Veränderungen und funktionelle Einschränkungen zusätzlich betrachtet werden.
8. Das gewünschte Behandlungsziel sollte während des weiteren Behandlungsverlaufs aufrecht erhalten werden.
9. Die Wahl des Messinstruments und die Höhe des Zielwerts können durch die Berücksichtigung von Komorbiditäten, patientenbezogenen Faktoren und medikamentös bedingten Risiken beeinflusst werden.
10. Der Patient ist über das Behandlungsziel und das geplante Vorgehen unter Leitung des Rheumatologen entsprechend zu informieren.

Treat to target – von klinischen Studien zur Empfehlung für die Praxis

Die Orientierung der Therapie der RA an vorher definierten Zielen ist in der letzten Dekade in einer Anzahl erfolgreicher und beachteter Studien zur Untersuchung von Strategien zur Behandlung der RA untersucht worden. Dazu gehören z.B. die BeSt- [6] oder die CAMERA-Studie [18], die primär das Ziel hatten, Strategien in der sequenziellen Auswahl verschiedener therapeutischer Substanzen zu vergleichen. Eine wesentliche Erkenntnis aus diesen Studien war, dass die strikte Anwendung der Regeln einer zielorientierten Therapie („treat to target“) mit dem Versuch, die Entzündungsaktivität der RA optimal zu unterdrücken, erstaunlich wirksam waren. So konnten hohe Raten an dauerhaften Remissionen (DAS <1,6) von um die 50% sowohl in der BeSt- wie auch in der CAMERA-Studie erreicht werden. Darüber hinaus resultierte die Anwendung von „treat to target“ in RA-Kohorten mit früher Diagnosestellung auch in einem Stillstand der radiologischen Veränderungen in einer großen Mehrzahl der Patienten [1, 17]. In Ergänzung zu den kürzlich erschienenen und auch in dieser Zeitschrift besprochenen [4] EULAR-Empfehlungen zur Therapie der RA [14] sollten nun in einer internationalen Initiative Empfehlungen für die Anwendung der zielorientierten Therapie

formuliert werden (► Tab.2). Neben dem Ziel des Erreichens einer Remission oder, angepasst an der individuellen Situation des Patienten, einer weitgehenden Entzündungsfreiheit sind die strukturellen Veränderungen, wie sie in besonders sensibler Weise auch moderne Methoden der Bildgebung darstellen, im Fokus. Der Patient wird durch das Prinzip der „shared decision“ zwischen Patient und Rheumatologe, der Nutzung von Patienten-bezogener Meßmethoden und der Information über die Behandlungsziele in das Konzept mit einbezogen.

Ein viel diskutierter Punkt ist die Notwendigkeit initial monatlicher Kontrollen der Krankheitsaktivität bei aktiven Patienten und der 3-monatlichen Anpassung der Therapie. Diese in klinischen Studien gut belegte engmaschige Betreuung („tight control“) stellt die vorhandenen Versorgungsstrukturen vor erhebliche Kapazitätsprobleme. Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat daher ein Arbeitspapier für Strategien zur verbesserten Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen publiziert [7]. So wird dabei auch die Bedeutung der zunehmenden Professionalisierung von medizinischen Assistenzberufen wie z.B. medizinischen Fachangestellten oder Angehörigen von Pflegeberufen für die Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen hervorgehoben.

Dies wird seit einigen Jahren durch einen Ausbildungsgang zur „Rheumatologischen Fachassistenz“ der Rheumaakademie der DGRh ermöglicht, so dass Rheumatologische Fachassistenten inzwischen Ärzte wesentlich in der Umsetzung der Therapieziele in rheumatologischen Praxen und Kliniken unterstützen [12].

Klinische Relevanz

Eine zielorientierte Therapie verspricht wesentliche Fortschritte in der Prognose der rheumatoiden Arthritis. Wichtig ist das Ziel der möglichst effektiven Unterdrückung der Entzündung und die engmaschige und systematische Kontrolle des Patienten mit validierten Messmethoden und auch Methoden der Bildgebung. Der Patient sollte durch „shared decision“ und Information über die Therapieziele eingebunden werden. Die Umsetzung des Prinzips des „treat to target“ fördert die Schaffung von Versorgungsstrukturen die die optimale Betreuung des Patienten ermöglichen, z.B. durch Ausbildung von professionalisiertem Assistenzpersonal.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkte in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM et al. Early clinical response to treatment predicts 5-year outcome in RA patients: follow-up results from the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1099–1103
- 2 Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 633–639
- 3 Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404–413
- 4 Fiehn C. Rheumatoide Arthritis: Meilensteine für Klassifikation und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 203–205
- 5 Fransen J, Creemers MC, van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004; 43: 1252–1255
- 6 Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381–3390
- 7 Kalden JR, Burkhardt H, Buss B et al. Strategien zur verbesserten Versorgung von Menschen mit der Volkskrankheit „Rheuma“ am Beispiel der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2011; 70: 641–50
- 8 Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P et al. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1410–1413
- 9 Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48
- 10 Rezaei H, Saevardottir S, Forslind K et al. In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2011; doi:10.1136/annrheumdis-2011-200038
- 11 Rotar Z, Praprotnik S, Tomsic M. Clinical contrasts with the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definitions of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials: Comment on the article by Felson et al. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3642–3643
- 12 Schuch F, Kern P, Kreher G et al. Das Curriculum „Rheumatologische Fachassistenten DGRH-BDRh“ als Weg der Professionalisierung medizinischer Assistenzberufe. Konzept und Ergebnisse einer Evaluation. *Z Rheumatol* 2011; 70: 670–677
- 13 Smolen JS, Han C, van der Heijde DM et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823–827
- 14 Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–975
- 15 Sokka T, Hetland ML, Makinen H et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2642–2651
- 16 van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34–40
- 17 Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2865–2872
- 18 Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1443–1449
- 19 Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011; 50: 518–531



Prof. Dr. Christoph Fiehn
ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden