

Rheumatologie Update 2023

„Treat to Target“ in der Rheumatologie

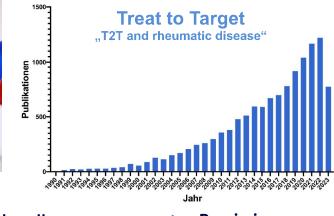
Warum ? Wie ? Was steht im Weg ?



Strategie



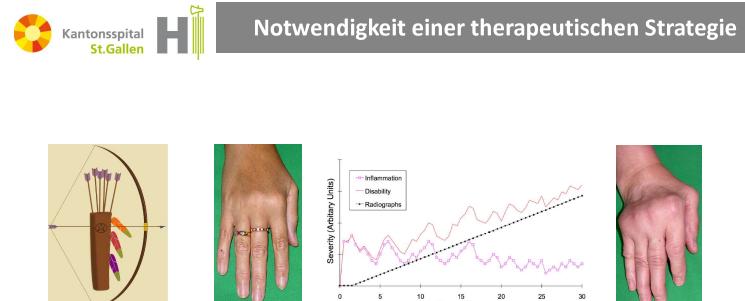
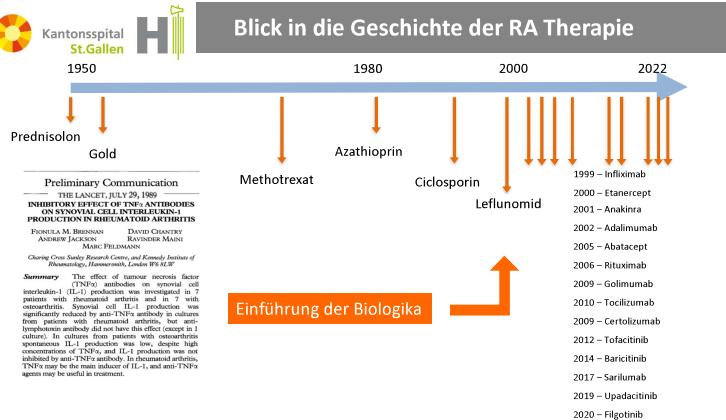
Treat to Target
„T2T and rheumatic disease“



Frühe Diagnose → Frühe Behandlung → Remission



Thomas Neumann
Kantonsspital St. Gallen



Konzept duale funktionelle Beeinträchtigung

Notwendigkeit verlässlicher Messinstrumente

Was können wir messen ?



Remission
Entfernung des Effekts der aktiven Erkrankung



Kein einzelner Biomarker wie bei anderen Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes)



Disease Activity Score (DAS 28)

Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC)

Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC)
(28 Gelenke der oberen und unteren Extremität)



BSR / CRP

$$DAS28 = 0.56 * \text{sqrt}(t28) + 0.28 * \text{sqrt}(sw28) + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{PGA}$$

Smolen J & Aletaha D Ann Rheum Dis 2004

van der Heijde DM et al. Ann Rheum Dis 1990

Notwendigkeit verlässlicher Messinstrumente

Definition „gutes“ Ansprechen, Remission

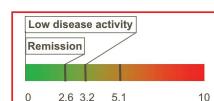
Weitere Krankheitsaktivitätsscores



	Gelenkuntersuchung Arzt	Beurteilung Patient VAS	Beurteilung Arzt VAS	HAQ	Schmerz	Definierte Remissionskriterien
Composite Score (Patient)						
• PAS	○	○	○	○	○	○
Composite Score (Patient / Arzt)						
• RAPID-3	○	○	○	○	○	○
Composite Score (Patient / Arzt / Labor)						
• DAS28	○	○	○	○	○	○
• SDAI	○	○	○	○	○	○

Überwindung der "Befriedigung aus der Beobachtung der Verbesserung"
Verbesserung: Patienten behalten oft erhebliche Restbelastung durch die Krankheit

"Es ist gut, sich besser zu fühlen, aber es ist besser, sich gut zu fühlen und noch besser, sich gut zu fühlen so schnell wie möglich und so lange wie möglich."



Boolean Remission

	SJC28	TJC28	All ≤1
Disease activity			
CRP (mg/dl)			
Impact	PGA (0-10)		≤1

Strand V et al. J Rheumatol. 2011
Felson DT et al. Arthritis Rheum 2011

Was heisst Remission darüber hinaus?

Ein Zustand ohne oder zumindest mit minimaler Krankheitsaktivität ("Entzündungsremission")

- Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke
- Akut Phase Reaktion

Die Remission muss die Progression stoppen oder Gelenkschäden vermeiden ("strukturelle Remission")

Die Remission muss mit einer vollständigen Wiederherstellung oder maximalen Verbesserung der körperlichen Beeinträchtigung einhergehen ("funktionelle Remission")

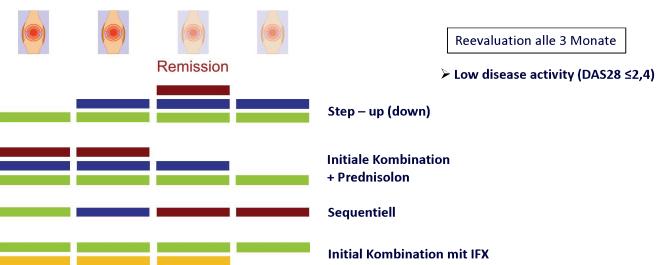
- Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit

Die Remission muss mit einer maximalen Verringerung/Vermeidung von Komorbiditäten einhergehen ("Remission des Kollateralrisikos")

Joseph S Smolen 2019

Der beste Weg in die Remission

Welcher Ansatz ist der wirkungsvollste (BeST-Studie)



Goekoop-Ruiterman YPM et al. Arthritis & Rheumatism 2005

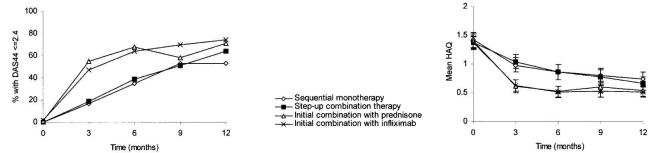
Der beste Weg in die Remission

Welcher Ansatz ist der wirkungsvollste (BeST-Studie)

Nach 10 Jahren

Die mittleren HAQ-Werte lagen bei 0,69, 0,72, 0,64 und 0,58 (Strategien 1 bis 4) ($P = 0,12$)

Radiologischer Progress (Mittelwert nach Sharp-van der Heijde) 11, 8, 8 und 6 (Strategien 1 bis 4) ($P = 0,15$)



Goekoop-Ruiterman YPM et al. Arthritis & Rheumatism 2005
Markusse IM et al. Ann Intern Med 2016

„landmark trial“ für „tight control“ - TICORA

single-blind, 18 Monate, kontrolliert (110 Patienten mit RA < 5 Jahre)

Intensive Gruppe

Anpassung der Behandlung bei DAS28 ≥ 2,4

↓
SSZ
SSZ + MTX + HCQ
Dosis Anpassungen + Prednisolon
MTX + CSA

Mittlerer Rückgang der Krankheitsaktivität

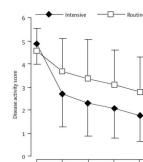
Routine-Gruppe: -1,9
Intensive Gruppe: -3,5

Ansprechen (DAS28 < 2,4)

Routine-Gruppe: 44%
Intensive Gruppe: 82%

Radiologische Progression (vdHSS)

Routine-Gruppe: 3,0
Intensive Gruppe: 0,5

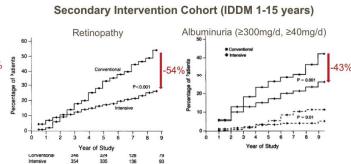
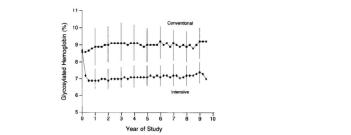
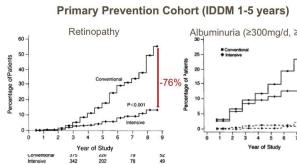


T2T – Erkenntnisse von anderen Erkrankungen

The New England
Journal of Medicine

Volume 321 Number 14
SEPTEMBER 10, 1999
THE EFFECT OF INTENSIVE THERAPY ON THE DEVELOPMENT AND
PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-INDEPENDENT DIABETES
MELLITUS

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*



T2T – in der rheumatischen Arthritis

Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force

Josef S Smolen,¹ Daniel Aletaha,² Jónasson V Jóhannsson,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Dimitrios Boumpas,⁵ Gerd Burmester,⁶ Bernard Combe,⁷ Maurizio Cugello,⁸ Maarten de Wit,⁹ Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,¹¹ Alan Gladman,¹² Juan-José Gomez-Reino,¹³ Bourne Gravallese,¹⁴ Jean-Pierre Kalden,¹⁵ Edwin C Keystone,¹⁶ Ione K Kivinen,¹⁷ Ian McInnes,¹⁸ Enrico Martin-Malo,¹⁹ Giandomenico Montecuccio,²⁰ Monica Schoels,²¹ Beatrice van der Heijde,²² for the T2T Expert Committee

Die Behandlung muss auf einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Rheumatologe beruhen.

Vorrangiges Ziel ist die Maximierung der langfristigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Kontrolle der Symptome, die Verhinderung struktureller Schäden, die Normalisierung der Funktion und die soziale Teilhabe.

übergeordnete Prinzipien

Die Kontrolle der Entzündungen ist der wichtigste Weg, um diese Ziele zu erreichen.

Eine zielgerichtete Behandlung durch Messung der Krankheitsaktivität und entsprechende Anpassung der Therapie optimiert die Ergebnisse.

Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2010

T2T mit dem Ziel einer klinischen Remission

T2T mit dem Ziel einer klinischen Remission

Ziel für individuellen Patienten festlegen
(z.B. DAS28 < 2.6)
Behandlung beginnen

Beurteilung ob Ziel erreicht ist
(z.B. Ziel DAS28)



Ziel erreicht?

Ja Nein

Behandlung fortführen

- Behandlungsplan ändern:
 - Dosis anpassen
 - Verabreichungsart ändern
 - Hinzufügen von Glukokortikoiden
 - Hinzufügen konventioneller DMARDs
 - Hinzufügen bDMARD / csDMARD

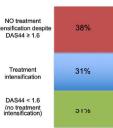
van Vollenhoven R Nature Reviews Rheumatol 2019

Angemessene Zeitintervalle für Überprüfung
(z.B. 3 Monate)

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2016

Implementierung von T2T in der RA

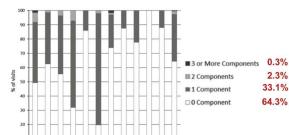
RA-BIODAM-Studie
571 Patienten (10 Länder) 4356 Besuche



TRACTION (Treat-to-Target in RA: Collaboration to Improve Adoption and Adherence) trial

Untersuchung zu den 4 kritischen Aspekten der TTT

- Festlegung eines Ziels für die Krankheitsaktivität
- Aufzeichnung der Messung der RA-Krankheitsaktivität
- Dokumentation der gemeinsamen Entscheidungsfindung
- Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage von Zielwerten und Krankheitsaktivitätsmessungen



Ramiro S et al. Ann Rheum Dis 2019

Yu Z et al. Arthritis Care & Research 2018

Implementierung - Barrieren

Systematische Literatursuche



Wissen und Wahrnehmung der Krankheit, oder T2T
Patientenbewertung der Krankheitsaktivität oder PROs
Klinische Situation (einschließlich Komorbiditäten)
Wahrnehmene Wirksamkeit der Behandlung
Verträglichkeit der Behandlung oder wahrnehmene Sicherheit
Akzeptanz der Behandlung
Zeit, Ressourcen und soziale Determinanten der Gesundheit
Kenntnisse, Fähigkeiten und Erfahrungen
Wahrnehmung und Verständnis von T2T
Beurteilung der Krankheit
Wahrnehmene Wirksamkeit der Behandlung
Verträglichkeit der Behandlung oder Behandlungssicherheit
Zeit- und Ressourceneinschränkungen
Qualität der Patienten-Arzt-Beziehung
Kommunikation
Gemeinsame Entscheidungsfindung:
Abstimmung Patient-Arzt: Krankheitsaktivität
Abstimmung Patient-HCP: sonstiges



Gossec L et al. ACR 2022 #POS0607

T2T Arthritis urica

15 Guidelines zum Management der Gicht (aus 12 Ländern)

No.	Title	Region	Developer	Year	Count of recommendations
1	Clinical Practice Guidelines: Management of Gout (S1)	Malaysia	Ministry of Health Malaysia	2009	21
2	Management of initial gout in adults (S1)	USA	University of Texas	2009	18
3	Management of acute gouty arthritis and hyperuricemia and Gout: 2nd Edition (S2)	Australia	University of New South Wales	2011	22
4	Management of chronic gout in adults (S1)	USA	University of Texas	2012	31
5	2012 Clinical Practice Guidelines for the Management of Gout (S1, S2)	USA	American College of Rheumatology	2012	80
6	Guidelines for the diagnosis and management of gout: International expert panel recommendations for the diagnosis and management of gout (S1)	International	International Expert Panel for the Diagnosis and Management of Gout	2013	10
7	Clinical practice guidelines for diagnosis of gout (S1)	Spain	Spanish Society of Rheumatology	2013	40
8	Medical Society of Rheumatology recommendations for the diagnosis and management of gout (S1)	Italy	MSR, The Italian Society of Rheumatology	2013	12
9	Prague recommendations for the diagnosis and management of gout (S1)	Czechia	A panel of 79 international experts from 18 countries	2014	12
10	2014 American College of Rheumatology Guideline for the Diagnosis and Management of Gout: Part 1: Diagnosis and Nonpharmacologic Management (S1)	America	ACR, American College of Rheumatology	2014	11
11	2015 Chinese clinical practice guideline (S1)	China	Chinese Rheumatology Association	2015	12
12	2016 Update of EULAR recommendations for the diagnosis and management of gout (S1)	Europe	EULAR, European League Against Rheumatism	2016-2018	22
13	Management of Acute and Recurrent Gout & Diagnosis and Management of Chronic Gout: An American College of Physicians Clinical Practice Guideline (S1)	USA	ACR, The American College of Physicians	2017	3
14	The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout (S1)	UK	BSR, the British Society for Rheumatology	2017	21
15	Management of gout and hyperuricemia: National Clinical Guideline (S1)	UK	NICE, National Institute for Health and Care Excellence	2018	14
16	Guidelines for the Management of Gout (S1)	USA	ACR Guideline update	2020	1
17	Guidelines for diagnosis and management (S1)	UK	NICE guideline	2022	1

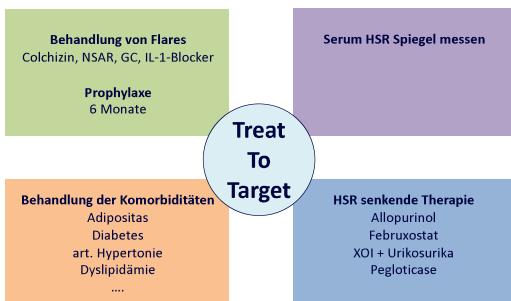
Yu Y et al. Clin Exp Rheumatology 2019

T2T Arthritis urica

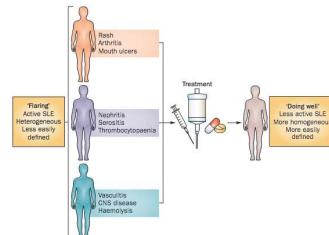
- Serum Harnsäure Zielwert ($300\mu\text{mol/l}$, $360\mu\text{mol/l}$, 300 oder $360\mu\text{mol/l}$)
- Titration der Therapie zum Ziel (in akuter Phase tiefere HSR)
- Kontrolle der Serum Harnsäure



T2T Arthritis urica



T2T – Systemischer Lupus erythematoses



Antonia Fanourakis,^{1,*} Myrto Kotsopoulos,² Alkistis Almano,³ Maria G. Aringer,⁴

Inghorg Baajma,⁵ John N. Belles,⁶ Beatrix Cervera,⁷ Andrea Doria,⁸

Caroline Gordon,⁹ Marcello Govoni,¹⁰ Frédéric Housset,¹¹ David Jayne,¹²

Mario J. Kallenberg,¹³ Anjali Khatami,¹⁴ James L. Larner,¹⁵ Kristine Lytle,¹⁶

Gabriella Manzi,¹⁷ Michaela Mazzoni,¹⁸ Michaela Mazzoni,¹⁹ Karl S. Smolen,²⁰

Elisabet Sverungsson,²¹ Vladimir Tesei,²² Angela Tinckam,²³ Anne Trifirò,²⁴

Ronald van Vollenbroek,²⁵ Jörg Wenzel,²⁶ George Berthou, ²⁷ Dimitrios I Bourmpas^{28,29}

Ziel: Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität und Verhinderung von Krankheitsschüben in allen Organen, die mit der niedrigst möglichen Dosis von GC aufrechterhalten werden.

Franklyn, K. et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2014

Fanourakis A et al. Ann Rheum Dis 2019

T2T – Systemischer Lupus erythematoses

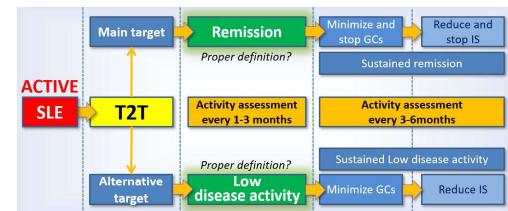
T2T – Systemischer Lupus erythematoses

LLDAS	DOR5-Remission
SLEDAI Gesamt-SLEDAI < 4	Klinischer SLEDAI=0
Ausreichend	Schwere Organbeteiligung
AKTIV Globalen-Schätzung (0-3)	< 1 < 0,5
Prednisolon Äquivalenter	≤ 5 mg täglich
Erlaubte Immunmodulation	Gut vertragene Dauertherapie, Biologika auch „off label“
Zulassung für Remission in Systemic Lupus Erythematosus, SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	Gut vertragene Dauertherapie, Biologika auch „off label“
SLEDAI ohne Wertung von Komplement und Anti-dsDNA (doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure)-Antikörpern	

SLEDAI		Definition
■	□	Positive
■	□	Organic brain syndrome
■	□	Visual disturbance
■	□	Cereal nerve disorder
■	□	Arthritis
■	□	Pruritis
■	□	Neurolepsis
■	□	Arthralgia
■	□	Myopathy
■	□	Lymphadenopathy
■	□	Leucopenia
■	□	Thrombocytopenia
■	□	Vasculitis
■	□	CNS disease
■	□	Haemolysis
■	□	Others
■	□	Glomerulonephritis
■	□	Peritonitis
■	□	Arteritis
■	□	Monilethrix
■	□	Others
■	□	Positive dsDNA binding
■	□	Positive ANA
■	□	Low complement
■	□	Low dsDNA
■	□	Low C3
■	□	Low C4
■	□	Phenomena
■	□	Others

Franklyn, K. et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2014
Aringer M, Leuchten N Z Rheumatol 2023

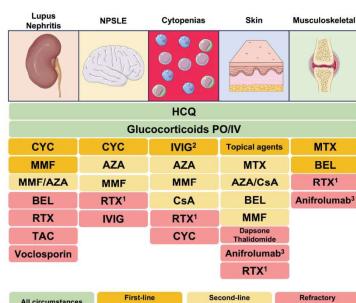
- Festlegung praktischer, realisierbarer Messinstrumente
- therapeutische Optionen, mit denen diese Ziele erreicht werden können



adaptiert nach Gatto et al. Nat. Rev Rheumatology 2019



T2T – Systemischer Lupus erythematoses

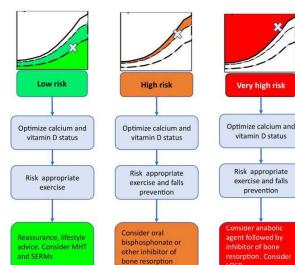


Nikolopoulos D et al. Rheumatol Int. 2022



T2T - Osteoporose

Management der Osteoporose mit Frakturrisikobewertung im FRAX®



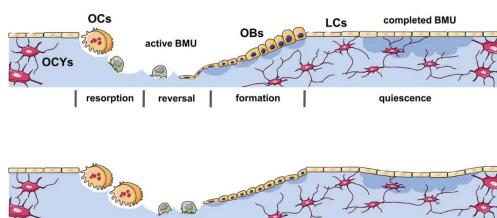
MHT: menopausal hormone therapy.
SERM: selective estrogen receptor modulator;
LOPP: local osteo-enhancement procedure

adaptiert nach Kanis JA et al. Osteoporosis Int 2019



T2T - Osteoporose

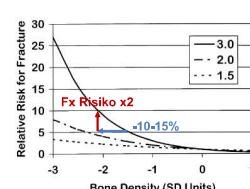
Remodeling und Modeling unter physiologischen Bedingungen und in der Osteoporose



Baron R, Hesse E J Clin Endocrinol Metab 2012

T2T - Osteoporose

Zusammenhang Knochendichte und Frakturrisiko



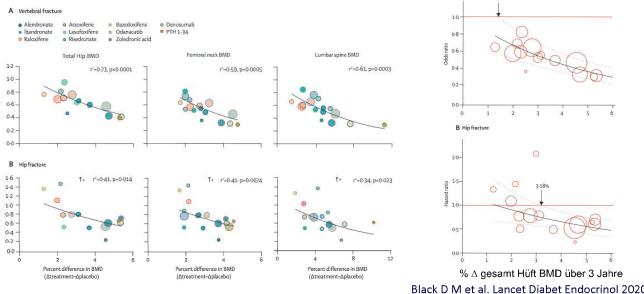
Baseline T score	25% Reduction	33% Reduction	50% Reduction
-4.0	7.5%	10.6%	18.1%
-3.5	8.6%	12.1%	20.7%
-3.0	10.0%	14.1%	24.2%
-2.5	12.0%	17.0%	29.0%
-2.0	15.1%	21.2%	36.3%
-1.5	20.1%	28.3%	48.4%
-1.0	30.1%	42.4%	72.5%

Verbesserung der BMD für Risikoreduktion
(variiert mit unterschiedlichen Therapien)

Faulkner K G JBM 2000

T2T - Osteoporose

Größere BMD Zunahme unter Therapie assoziiert mit größerem Effekt auf Frakturreduktion



T2T - Osteoporose

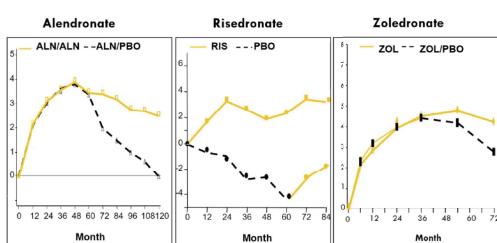
Die Wege zu höherer BMD – „modeling based formation“ vs „remodeling based formation“



nach Ferrari S Nature Reviews Rheumatol 2018

T2T - Osteoporose

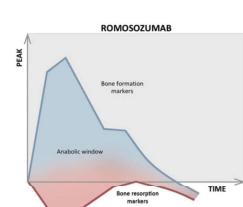
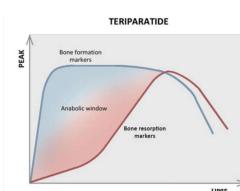
Zuwachs in BMD unter Bisphosphonaten ist begrenzt



Black DM et al. JAMA 2006
Mellstrom DD et al. CTI 2004
Black DM et al. JBM 2012

T2T - Osteoporose

Anabole Fenster ist auch begrenzt



Tabacco G, Bilezikian JP Br J Clin Pharmacol 2019

Delphi Consensus unter Europäischen Experten (Auszug)

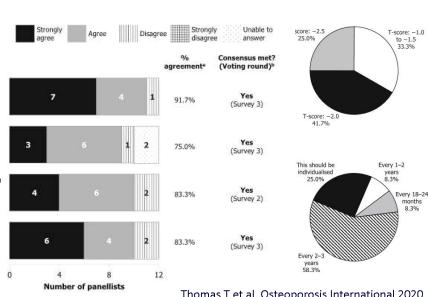


BMD (DEXA) ist der beste verfügbare Surrogatmarker für Frakturen, deshalb das beste Therapieziel für Patienten mit osteoporotischen Frakturen

Ziel BMD soll in Bereich liegen, der kein erhöhtes Fraktur-Risiko anzeigt (-2.5 – -1.0 an der Hüfte), abhängig davon, was realistisch zu erreichen ist

Zeitpunkt, nach dem das Ziel beurteilt wird, muss nach Therapiebeginn individuell festgelegt werden

Frequenz der BMD Messungen abhängig von der Therapie (2-3 Jahre bei antiresorptiven Therapien, 1 Jahr bei osteoanabolen Therapien)



- T2T bedeutet: Auswahl des Ziels, Auswahl der Art und Weise der Bewertung des Ziels, Auswahl des Zeitpunkts der Bewertung des Ziels, Kursänderung, wenn das Ziel nicht erreicht wird
- „shared decision-making“ ist zentral
- Remission ist Ziel für die meisten Patienten, niedrige Krankheitsaktivität als Alternative
- Barrieren sind fehlende Beurteilung in den Visiten, Komorbiditäten (z.B. Fibromyalgie)
- Weitere T2T Strategien für entzündlich rheumatologische Krankheiten implementiert
- Nicht alle T2T Strategien sind in Studien überprüft
- Probleme: Wenn die Bewertung komplex ist (SLE) oder ein valider individueller Marker fehlt (Osteoporose)