

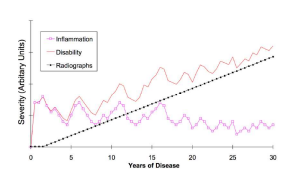
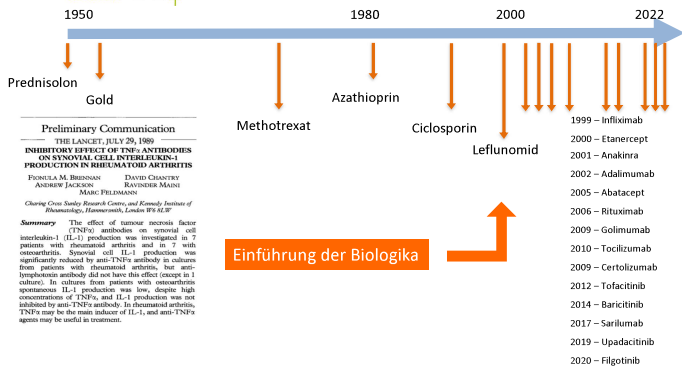
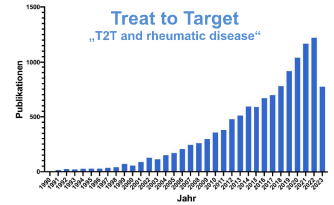
Rheumatologie Update 2023

„Treat to Target“ in der Rheumatologie

Warum ? Wie ? Was steht im Weg ?



Thomas Neumann
Kantonsspital St. Gallen



Konzept duale funktionelle Beeinträchtigung

Was können wir messen ?



Smolen J & Aletaha D Ann Rheum Dis 2004

Notwendigkeit verlässlicher Messinstrumente

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

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

van der Heijde DM et al. Ann Rheum Dis 1990

Notwendigkeit verlässlicher Messinstrumente

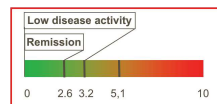
Weitere Krankheitsaktivitätsscores

	Gelenkunter-suchung Arzt	Beurteilung Patient VAS	Beurteilung Arzt VAS	HAQ	Schmerz	Definierte Remissions-kriterien
Composite Score (Patient)						
• DAS		⊙		⊙	⊙	⊙
• RAPID-3		⊙		⊙	⊙	⊙
Composite Score (Patient / Arzt)						
• CDAI	⊙	⊙	⊙			⊙
Composite Score (Patient / Arzt / Labor)						
• DAS28	⊙	⊙				⊙
• SDAI	⊙	⊙				⊙

Definition „gutes“ Ansprechen, Remission

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

Disease activity	4v Remission	
	SJC28	All ≤1
TJC28		
CRP (mg/dl)		
Impact	PGA (0-10)	≤1

Strand V et al. J Rheumatol. 2011
Fellsson 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")

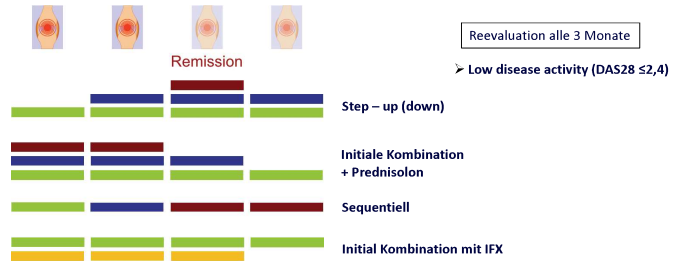
- Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit

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

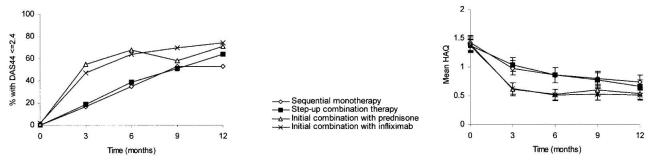
Der beste Weg in die Remission

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

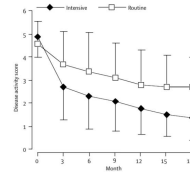
„landmark trial“ für „tight control“ - TICORA

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)

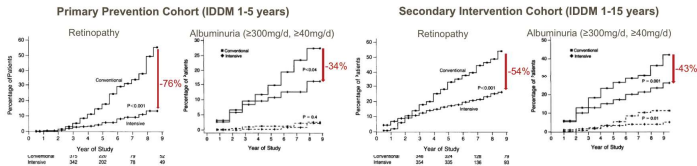
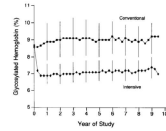
Routine-Gruppe: 44%
 Intensive Gruppe: 82%

Radiologische Progression (vdHSS)

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

T2T – Erkenntnisse von anderen Erkrankungen

The New England Journal of Medicine
 Volume 359, September 30, 2008, Number 14
 THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN ENGLISH-SPEAKING PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*



T2T – in der rheumatoiden Arthritis

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

Josef S Smolen,^{1,2} Daniel Aletaha,¹ Johannes W J Bijlma,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Dimitrios Boumpas,⁵ Gerd Burmester,⁶ Bernard Combe,⁷ Maurizio Cutolo,⁸ Maarten de Wit,⁹ Massimo Dougados,¹⁰ Paul Emery,¹¹ Alan Golobek,¹² Juan Jose Gomez-Reino,¹³ Boulos Haraoui,¹⁴ Joachim Kalden,¹⁵ Edward C Keystone,¹⁶ Tore K Kvien,¹⁷ Jan Michmes,¹⁸ Emilio Martin-Mola,¹⁹ Caterina Morone,²⁰ Monica Schiold,²¹ Desirée 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.

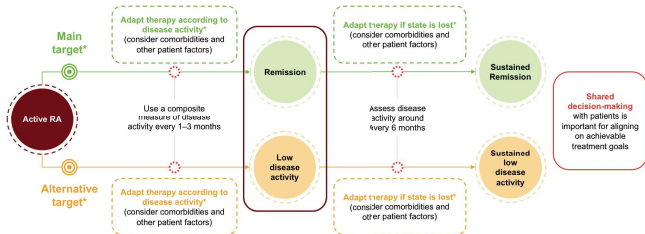
Die Kontrolle der Entzündungen ist der wichtigste Weg, um diese Ziele zu erreichen.

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

Smolen JS et al. Ann Rheum dis 2010

übergeordnete Prinzipien

T2T mit dem Ziel einer klinischen Remission



Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2016

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

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

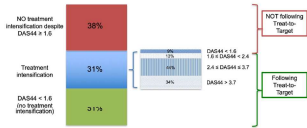
Behandlung fortführen

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

van Vollenhoven R Nature Reviews Rheumatology 2019

Implementierung von T2T in der RA

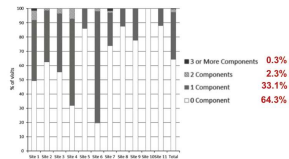
RA-BIODAM-Studie
571 Patienten (10 Länder) 4356 Besuche



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)
Wahrgenommene Wirksamkeit der Behandlung
Verträglichkeit der Behandlung oder wahrgenommene Sicherheit
Akzeptanz der Behandlung
Zeit, Ressourcen und soziale Determinanten der Gesundheit
Kenntnisse, Fähigkeiten und Erfahrungen
Wahrnehmung und Verständnis von T2T
Beurteilung der Krankheit
Wahrgenommene Wirksamkeit der Behandlung
Verträglichkeit der Behandlung oder Behandlungssicherheit
Zeit- und Ressourcenbeschränkungen
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	Class of recommendation
1	Clinical Practice Guidelines: Management of Gout (C1)	Malaysia	Ministry of Health Malaysia	2009	2b
2	Management of Gout (C1)	USA	University of Iowa	2009	1b
3	Japanese Guidelines for the Management of Gout (C1)	Japan	Japan Rheumatology Society	2011	2c
4	Management of Gout: Joint Guidelines (C1)	USA	University of Texas	2012	1b
5	2012 American College of Rheumatology Guidelines for the Management of Gout (C1)	USA	ACR, American College of Rheumatology	2012	1b
6	Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating laboratory, biomarkers and an expert opinion of a broad panel of rheumatologists for the diagnosis (C1)	International	IoR Evidence, European Federation of Rheumatology as part of International Rheumatology	2013	1b
7	Clinical practice guidelines for management of gout (C1)	Spain	Spanish Society of Rheumatology - Medical Society Society	2013	1b
8	Indian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout (C1)	India	ISIR, The Indian Society of Rheumatology	2013	1c
9	Practitioner recommendations for the diagnosis and management of gout (C1)	Portugal	A panel of 70 international Rheumatologists in 10 different European countries (evidence)	2014	1c
10	Assessment and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout (C1)	Australia and New Zealand	APZ Rheumatology Society of Australia and New Zealand	2015	1c
11	Diagnosis and management of gout (C1)	France	French Rheumatology Association	2016	1c
12	Diagnosis and management of gout (C1)	France	French Rheumatology Association	2016	1c
13	Diagnosis and management of gout (C1)	France	French Rheumatology Association	2016	1c
14	Diagnosis and management of gout (C1)	USA	ACR, American College of Rheumatology	2017	1c
15	Diagnosis and management of gout (C1)	USA	ACR, American College of Rheumatology	2017	1c
16	The British Society for Rheumatology Guidelines for the Management of Gout (C1)	UK	BSR, The British Society for Rheumatology	2017	2c
17	Management of gout and hyperuricaemia: British clinical consensus in Rheumatology	Germany	German interdisciplinary working group	2018	1c
18	Guidelines for the Management of Gout	USA	ACR Guidelines (update)	2020	1c
19	Gout: diagnosis and Management	UK	NICE guideline	2022	1c

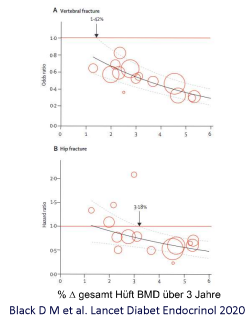
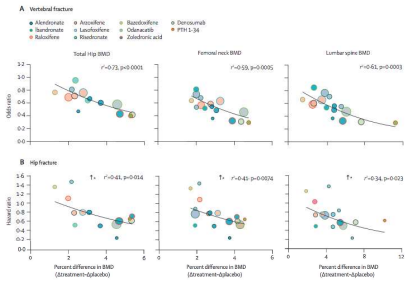
Yu Y et al. Clin Exp Rheumatology 2019

T2T Arthritis urica



- Serum Harnsäure Zielwert (300µmol/l, 360µmol/l, 300 oder 360µmol/l)
- Titration der Therapie zum Ziel (in akuter Phase tiefere HSR)
- Kontrolle der Serum Harnsäure

Grössere BMD Zunahme unter Therapie assoziiert mit grösserem Effekt auf Frakturreduktion

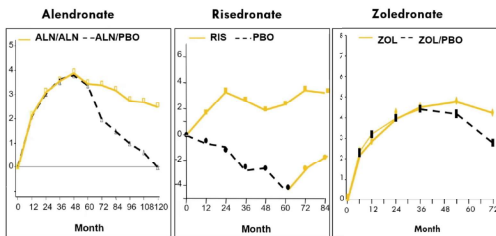


Die Wege zu höherer BMD – „modeling based formation“ vs „remodeling based formation“



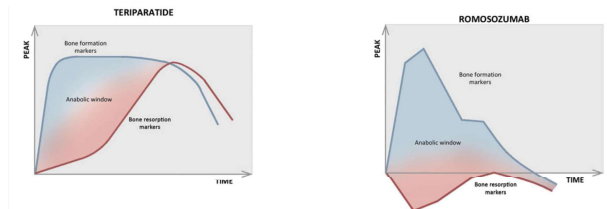
nach Ferrari S Nature Reviews Rheumatol 2018

Zuwachs in BMD unter Bisphosphonaten ist begrenzt



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

Anaboles Fenster ist auch begrenzt



Tabacco G, Bilezikian JP Br J Clin Pharmacol 2019

Delphi Consensus unter Europäischen Experten (Auszug)

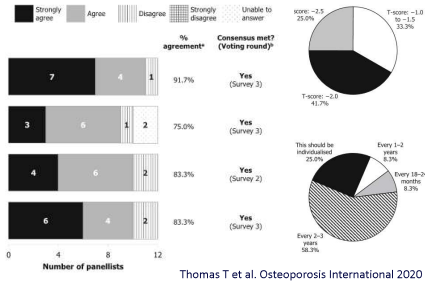


BMD (DEXA) ist der beste verfügbare Surrogatmarker für Frakturen, deshalb das beste Therapieziel für Patienten mit osteoporotischen Frakturen

Ziel BMD sollte in Bereich liegen, der kein erhöhtes Fr-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 rheumatische Krankheiten implementiert
- Nicht alle T2T Strategien sind in Studien überprüft
- Probleme: Wenn die Bewertung komplex ist (SLE) oder ein valider individueller Marker fehlt (Osteoporose)