

# Treat to Target: Optimales Management der rheumatoiden Arthritis

Für den Patienten und für die Gesellschaft

**Wie können wir frühe Funktionsverluste möglichst rasch erfassen und behandeln und dadurch den Verlust der Arbeitsfähigkeit verhindern? Wie können wir die Lebensqualität der Patienten optimieren? Diese Fragen sind für den einzelnen Patienten wie auch für die Gesellschaft wichtig.**

## Früher Einsatz der TNF-Hemmer verhindert radiologische Progression

Der frühe und intensive Einsatz der Behandlungsmöglichkeiten ist entscheidend für die Prognose der rheumatoiden Arthritis (RA), so Prof. Michael Seitz aus Bern, in seinem Einführungsreferat.

Die Evidenz dazu aus klinischen Studien (COBRA, BEST, TICORA) ist eindeutig (1–3). Diese Studien zeigen neben den Vorteilen der frühen Kombinationstherapie vor allem auch, wie wichtig Treat to Target und engmaschige Therapiekontrollen sind. Das sogenannte «window of opportunity», um eine Progression in die destruktive RA zu verhindern, erstreckt sich bis zu zirka einem Jahr nach Krankheitsbeginn (4). In dieser Phase sollte die Therapie konsequent einsetzen, um irreversible, destruktive Gelenkschädigungen zu vermeiden und schnellstmöglich eine Remission zu erreichen. Bereits die DEO19-Studie hat in einer Subgrup-

penanalyse gezeigt, dass der Einsatz des TNF-Hemmers Adalimumab (Humira®) in Kombination mit Methotrexat bei früher RA die mit dem modifizierten Total Sharp Score (mTSS) gemessene radiologische Progression wirksamer verhindert als Methotrexat allein, wenn verglichen wird mit bereits etablierter RA (5). Gleiches zeigten auch die Open-label-Daten der PREMIER-Studie. In dieser Anschlussstudie erhielten nach der verblindeten Phase von 2 Jahren alle verbliebenen Patienten über eine Periode von weiteren 3 Jahren die Kombitherapie mit Adalimumab/MTX. Diese Anschlussstudie zeigte, dass sich die initiale Kombitherapie auch im Langzeiteffekt nach 5 Jahren auszahlte: Nach 5 Jahren erreichten in der Gruppe mit initialer Kombitherapie 35 Prozent die kombinierte Remission (DAS28 < 3,2, HAQ ≤ 0,5, Δ mTSS von Baseline ≤ 0,5) im Vergleich zu 14 Prozent mit initialer MTX respektive 13 Prozent mit initialer Adalimumab-Monotherapie (6).

Noch widerspiegeln die EULAR-Empfehlungen diese frühen Interventionsstudien nicht und sind laut Prof. Seitz zu defensiv, was den frühen Einsatz der Kombinationstherapie (MTX/TNF-Hemmer) betrifft.

## OPTIMA-Studie bestätigt die Überlegenheit von Adalimumab bei sehr früher rheumatoider Arthritis

Die Studie OPTIMA (Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab com-

bination therapy in patients with early rheumatoid arthritis) hat Methotrexat-naive Früharthritispatienten mit einem Krankheitsverlauf von weniger als 1 Jahr und ungünstigen prognostischen Faktoren (RF-positiv oder anti-CCP-positiv oder bereits bestehende Erosionen) eingeschlossen (7). Die Studie untersuchte wichtige Fragen, die sich in der klinischen Praxis bei Erreichen respektive Nichterreichen des konkreten Therapieziels (DAS28 < 3,2) nach Treat to Target stellen: Wie sollen Patienten weiterbehandelt werden, die unter MTX das Therapieziel erreichen? Wie kann die Behandlung verbessert werden bei Patienten, die das Therapieziel unter MTX nicht erreichen? Kann Adalimumab wieder abgesetzt werden bei Patienten, die unter ADA/MTX das Therapieziel erreichen?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde in einer 1. Phase (26 Wochen) ein Studiendesign gewählt, das vergleichbar mit der PREMIER-Studie ist: Randomisierter, kontrollierter Vergleich von ADA/MTX mit MTX/Plazebo. Therapieziel war eine «low disease activity» (LDA), definiert als DAS28 < 3,2. Unter der Kombinationstherapie erreichten signifikant mehr Patienten eine LDA nach 22 und 26 Wochen als unter Methotrexat-Monotherapie: 44 gegenüber 24 Prozent (7).

Eine klinische Remission definiert als DAS28 < 2,6 nach 26 Wochen erreichten 34 Prozent unter ADA/MTX verglichen mit 16 Prozent unter MTX/Plazebo. Ebenfalls vorteilhaft war der Effekt auf die radiologische Progression (TSS): Die Veränderung von Baseline zu Woche 26 betrug 0,15 für ADA/MTX gegenüber 0,96 für MTX/Plazebo ( $p < 0,001$ ).

Für die 2. Phase (bis 78 Wochen) wurden die ursprünglichen 2 Studienarme auf 5 Studienarme erweitert, abhängig vom Erreichen des Therapieziels. Patienten in der Kombigruppe, die das Ziel erreichten, wurden aufgeteilt in 2 Gruppen: Eine Gruppe fuhr fort mit der Kombinationstherapie, bei der anderen Gruppe wurde ADA abgesetzt respektive durch Plazebo ersetzt (MTX/Plazebo). Die Zuteilung in diese zwei Arme erfolgte randomisiert, und die Verblindung wurde nicht aufgehoben. Patienten in der Kombigruppe, die das Therapieziel nicht erreichten, fuhren mit der Kombinationstherapie in einem

Text: Dr. med. Fritz Grossenbacher

Redaktion: Dr. med. Halid Bas

Quelle: Satellitensymposium: «Optimal treatment – achieving benefits for both patients and society»  
Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, 8. September 2011 in Bern

Mit Unterstützung von Abbott AG, Baar

### Take Home Messages der OPTIMA-Studie

- ❖ Die initiale Kombinationstherapie mit ADA/MTX ist bei sehr früher RA der Monotherapie mit MTX überlegen; auch bei Einhaltung der Treat-to-Target-Prinzipien: signifikant mehr Patienten mit LDAS und ohne radiologische Progression unter Kombinationstherapie in Woche 78 im Vergleich mit der MTX-Monotherapie.
- ❖ Die rasche Zugabe von Adalimumab bei Verpassen des Therapieziels unter MTX nach 26 Wochen erzielt analoge Resultate nach weiteren 26 Wochen wie die initiale Kombinationstherapie. Das Befolgen der EULAR-Empfehlungen bei Verpassen des Minimalziels ist jedoch essenziell, um unwiderrufliche Gelenkschädigungen zu verhindern.
- ❖ Das Absetzen von Adalimumab nach Erreichen einer anhaltend tiefen Krankheitsaktivität scheint möglich, ist aber nicht bei allen Patienten die richtige Wahl.

Treat to Target: chronische Entzündung stoppen = Gelenkschädigung verhindern = Verlust der körperlichen Funktionsfähigkeit verhindern!

Open-label-Design (MTX + ADA 40 mg jede 2. Woche) fort.

Patienten in der ursprünglichen MTX/Plazebo-Gruppe, welche das Therapieziel erreichten, behielten das gleiche, verblindete Regime bei. Patienten, welche das Ziel nicht erreichten, wechselten zu der Kombinationstherapie in einem Open-label-Design (MTX + ADA 40 mg jede 2. Woche).

Patienten, welche in den ersten 26 Wochen das Therapieziel nicht erreichten, wiesen bei Baseline tendenziell eine höhere Krankheitsaktivität auf, gemessen an CRP sowie Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke (TJC, SJC) und DAS28.

Mit den Resultaten aus den verschiedenen Behandlungsarmen in der OP-

TIMA-Studie können laut Prof. Seitz wichtige Fragen für die klinische Praxis beantwortet werden:

Wie ist der Verlauf von Patienten, die unter MTX nach 22 und 26 Wochen das Therapieziel erreichen? Diese Patienten, mit offenbar günstigem Therapieansprechen, erreichen eine relativ gute Krankheitskontrolle (LDA) auch nach 78 Wochen. Wenn mit einem Stopp der radiologischen Progression kombiniert, ist dies allerdings in der Gruppe, die nach 26 Wochen auf die Kombinationstherapie wechselt, häufiger der Fall (70 vs. 53%;  $p = 0,023$ ). Bringt der verspätete Einsatz der Kombinationstherapie einen Nachteil für die Patienten? 76 Prozent der MTX/Plazebo-Patienten erreichten in Phase 1

(Woche 22 und 26) das Therapieziel nicht. Diese Gruppe wechselte auf die Kombinationstherapie und wurde nach weiteren 26 Wochen (d.h. 52 Wochen nach Studienbeginn) mit der Gruppe verglichen, die initial bereits eine Kombinationstherapie hatte. Bezüglich der klinischen Krankheitsaktivität zeigten die beiden Gruppen nach jeweils 26 Wochen keinen Unterschied. Hingegen wies die initiale Kombinationstherapiegruppe bereits nach den ersten 26 Wochen einen signifikant niedrigeren radiologischen Progressionsindex auf als die zunächst nur mit MTX-Monotherapie behandelte Gruppe, was unterstreicht, wie wichtig die frühe Kombinationstherapie für die Vermeidung der radiologischen Progression der RA ist: verpasstes «window of opportunity». Laut Prof. Seitz wird durch den verzögerten Einsatz der Kombibehandlung bei 18 Prozent der Patienten die Verhütung einer potenziell vermeidbaren Destruktion (radiologische Progression) verpasst.

#### Kann Adalimumab bei Patienten, die das Therapieziel erreichen, abgesetzt werden?

Die OPTIMA-Studie zeigt, dass Patienten, welche nach 26 Wochen Adalimumab absetzen und mit MTX-Monotherapie weiterfahren, nach 78 Wochen weniger häufig eine klinische Remission ( $DAS28 < 2,6$ ) erreichten als diejenigen, die die Kombination fortsetzten: 66 vs. 86 Prozent,  $p < 0,001$  (8). Laut Prof. Seitz zeigen die Daten, dass bei Patienten, welche initial mit ADA/MTX nach 26 Wochen das Therapieziel erreichen, ein Absetzen von Adalimumab im Prinzip möglich ist. Allerdings nimmt man dabei in Kauf, dass dadurch bei rund 10 Prozent der Patienten die Krankheitskontrolle nicht optimal erhalten werden kann. Die Nebenwirkungen in der OPTIMA-Studie entsprachen dem, was aus anderen Studien und von anderen TNF-Hemmern bekannt ist, und brachten keine Überraschungen.

#### Früherfassung der Arbeitsfähigkeit: Ein Tool zum optimalen Patientenmanagement

Die Bedeutung der RA für die Volkswirtschaft ist immens, wie PD Dr. Andreas Klipstein aus Zürich in seinem Referat mit Zahlen unterstrich: Die Prävalenz beträgt ungefähr 1 Prozent, zirka

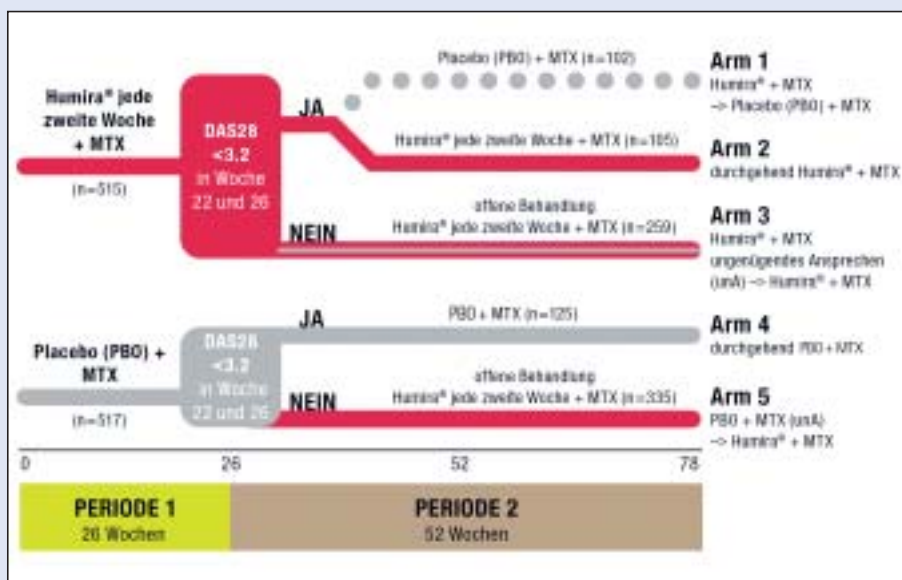


Abbildung 1: OPTIMA-Studie – Studiendesign.

## Interview mit Prof. Michael Seitz, Inselspital, Bern

Herr Prof. Seitz, können Sie uns kurz das Treat-to-Target-Konzept erläutern?

**Prof. Seitz:** Bei diesem Konzept geht es darum, die Therapie rasch anzupassen, wenn ein zuvor festgelegtes Therapieziel, etwa eine niedrige Krankheitsaktivität, gemessen an einem Disease Activity Score (DAS28)  $< 3,2$ , oder eine Krankheitsremission, gemessen an einem DAS28  $< 2,6$ , innerhalb eines bestimmten Zeitraums nicht erreicht wird. Dahinter steht die Erkenntnis, dass irreversible strukturelle Schäden an den Gelenken entstehen können, wenn zu lange an einer erfolglosen oder unzureichend wirksamen Therapie festgehalten wird. Für diese Vorgehensweise gibt es gute Evidenz aus zahlreichen klinischen Studien (z.B. BEST-Studie, TICORA-Studie etc.).

Ab wann und bei welchen Patienten sollte die Basistherapie mit einem TNF-Hemmer kombiniert werden?

**Seitz:** Bei allen RA-Patienten mit initial ungünstigen prognostischen Zeichen (floride Polyarthrit, frühe Erosivität, anti-CCP+/RF+, persistierend hohe CRP) spätestens nach 3 Mona-

ten einer unzureichend wirksamen (d.h. DAS28  $> 3,2$ ) konventionellen Therapie mit Methotrexat (ausdosiert bis 25 mg 1  $\times$ /Woche s.c.) + Glukokortikoide + Sulfasalazin 1 g/Tag + Hydroxychloroquin 200 mg/Tag (O'Dell-Schema) (12).

Welche Implikationen für die Praxis ergeben sich aus der OPTIMA-Studie?

**Seitz:** Unabdingbar ist die frühestmögliche Diagnosestellung der RA, optimalerweise innerhalb der ersten 3 Erkrankungsmonate, sowie das Erzwingen einer raschen Remission innerhalb des ersten Erkrankungsjahrs. Bei Nichterreichen des festgelegten Behandlungsziels (entweder DAS28  $< 3,2$  oder DAS28  $< 2,6$ ) innerhalb von 3 bis 6 Monaten sollte die Therapie rasch angepasst werden, zum Beispiel mit dem Zusatz eines TNF-Hemmers zu der bereits etablierten, aber unzureichend wirksamen Basistherapie mit Methotrexat oder einer Kombination Methotrexat plus andere Basistherapeutika (z.B. Sulfasalazin, Hydroxychloroquin).

70 000 Menschen in der Schweiz sind von dieser Krankheit betroffen, die Inzidenz ist am höchsten zwischen 20 und 40 Jahren. Nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern auch volkswirtschaftlich betrachtet, ist es enorm wichtig, die Arbeitsfähigkeit der Patienten mit RA zu erhalten. Die Arbeitsunfähigkeit der RA-Patienten nimmt mit fortschreitender Krankheitsdauer kontinuierlich zu, von 20 bis 35 Prozent innerhalb der ersten 2 Jahre nach

Krankheitsbeginn bis auf 60 bis 90 Prozent im Verlauf von 15 bis 20 Jahren (9). Van Vollenhoven konnte in der Früharthritisstudie DE032 zeigen, dass die radiologische Progression (TSS-Veränderung) mit dem Favorable Employment Status (FES, Teilhabe an der Arbeitswelt) korreliert (10).

Ein Anstieg von 10 Punkten im TSS ist assoziiert mit einer 9,6-prozentigen Abnahme der Chance auf Teilhabe an der Arbeitswelt (FES). Die Wirksamkeit der Behandlung hat also einen direkten Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten mit RA, wie van Vollenhoven in der gleichen Studie zeigen konnte: Die Anzahl Absentzage sank unter ADA/MTX signifikant im Vergleich zu MTX allein (10). In der PROWD-Studie kam es unter MTX früher zu einem Verlust der Arbeitsstelle als unter ADA/MTX (11). Die Teilhabe an der Arbeitswelt respektive der Erhalt des Favorable-Employment-Status gehört also als ein wichtiges Therapieziel zur Behandlung von Patienten mit RA und sollte von Anfang an angestrebt werden. Die Daten von OPTIMA und anderen Studien zeigen, dass mit dem positiven Effekt der Kombitherapie ADA/MTX auf die radiologische Progression bei früher RA das Erreichen dieses zusätzlichen Therapieziels unterstützt wird.

Klipstein und Kollegen haben mit WOCADO (work capacity estimation support for doctors) ein Instrument entwickelt, das Ärzte bei der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit unterstützt. Das Tool hilft bei der Einschätzung der Anforderungen und Belastungen am Arbeitsplatz und daraus abgeleitet bei der Festlegung der Arbeitsfähigkeit im jeweiligen Kontext der Symptomatik und Krankheitsaktivität. Das Instrument steht den Ärzten in naher Zukunft elektronisch kostenlos zur Verfügung. Sind die Daten erhoben, wird mit einem Algorithmus die Arbeitsfähigkeit geschätzt, und der Arzt erhält einen detaillierten Vorschlag zur Arbeitsfähigkeit unter verschiedenen Belastungen. Zum Beispiel: sitzende Tätigkeit 100 Prozent, Auffüllen von Gestellen mit Waren während 4 Stunden pro Tag = 0 Prozent. Mehr Informationen zu diesem Tool finden sich unter: [www.fitforwork-swiss.ch](http://www.fitforwork-swiss.ch)

### RA-Patienten aktiv erhalten – praktische Aspekte

In seinem abschliessenden Referat zeigte Dr. Stéphane Genevay aus Genf an Praxisbeispielen, wie wichtig es ist, eng zu monitorieren, zur Bestimmung des Therapieerfolgs objektive Messgrößen wie zum Beispiel DAS28

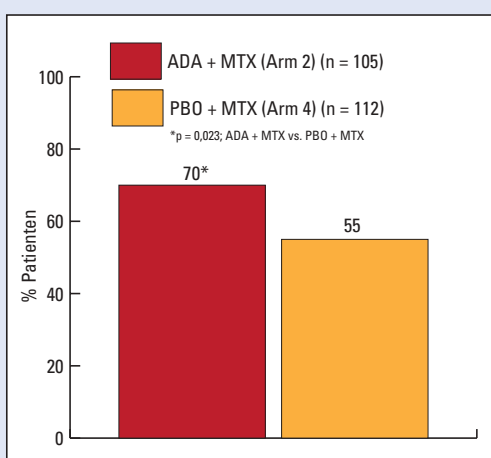


Abbildung 2: OPTIMA-Phase 2: Mehr Patienten unter ADA + MTX erreichten den primären Endpunkt in Woche 78 vs. PBO + MTX. LDAS in Woche 78 und  $\Delta$  mTSS  $\leq 0,5$  von Baseline bis Woche 78.

«Fit for Work» auf einen Blick:

- ❖ Europaweit geht man davon aus, dass muskuloskeletale Erkrankungen wie beispielsweise rheumatoide Arthritis über 40 Millionen Arbeitnehmer betreffen und gesamtgesellschaftliche Kosten von bis zu 2 Prozent des europäischen GDP ausmachen (13).
- ❖ Auf der Basis von Zahlen 2009 hat dies zu einem Produktivitätsverlust von bis zu 236 Milliarden Euro geführt (13).
- ❖ In der Schweiz sind 26 Prozent aller Arbeitsabsenzen auf muskuloskeletale Krankheiten zurückzuführen (14). Die jährlich durch muskuloskeletale Krankheiten verursachten Kosten werden gemäss dem Schweizer Bericht «Fit for Work» auf 4 Milliarden Franken geschätzt.
- ❖ Die Initiative «Fit for Work» engagiert sich für die Früherkennung und Früherfassung von muskuloskeletalen Problemen sowie für eine verbesserte Koordination der Behandlung und Betreuung von Menschen mit Erkrankungen des Bewegungsapparats, um so volkswirtschaftlichen Kosten entgegenzutreten (15). «Fit for Work» wird europaweit sowie in der Schweiz von Abbott unterstützt. Das im Gesundheitswesen tätige Unternehmen, das mit dem «Great Place to Work»-Label ausgezeichnet wurde, beschäftigt in der Schweiz rund 700 Mitarbeiter an mehreren Standorten.

einzusetzen und gegebenenfalls auch eine Bildgebung (z.B. Ultraschall für Erosionen) einzubeziehen, um sicher zu sein, dass der Patient gut therapiert wird. Die Arbeitssituation und generell die Lebensqualität und das Lebensumfeld des Patienten sind in Betracht zu ziehen, um nicht nur klinisch und radiografisch, sondern auch in puncto Funktion, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität bestmögliche Resultate zu erzielen. ❖

Referenzen:

1. Boers M et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997, Aug 2, 350 (9074): 309–318.
2. Goekoop-Ruiterman YP 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, Nov, 52 (11): 3381–3390.
3. Grigor C et al. Effect of a treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004, Jul 17–23; 364 (9430): 263–269.

4. Nell V.P. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (2004), 43: 906–914
5. Jamal S et al. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DEO19 randomised controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr; 28(4): 413–419.
6. Van der Heijde D et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol*. 2010 Nov; 37 (11): 2237–2246.
7. Smolen JS et al. Poster THU0243 presented at EULAR, 2011.
8. Emery P et al. Poster THU0251b presented at EULAR 2011.
9. Eberhardt K et al. Work disability in rheumatoid arthritis – development over 15 years and evaluation of predictive factors over time. *J Rheumatol*. 2007 Mar; 34(3): 481–487.
10. Van Vollenhoven RF et al. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res*. 2010 Feb; 62(2): 226–234.
11. Bejarano V et al. Effect of the early use of anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct 15; 59(10): 1467–1474.
12. O'Dell JR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 May; 46 (5): 1164–1170.
13. European Trade Union Institute (ETUI) (2007), Musculoskeletal disorders: An ill-understood pandemic. Brussels: ETUI.
14. Quadrello T et al. Fit for Work? Erkrankungen des Bewegungsapparats und der Schweizer Arbeitsmarkt. The Work Foundation, 2. Auflage April 2011.
15. Breitenmoser B et al. «La réadaptation prime la rente»: simple slogan ou objectif réalisable? *Sécurité sociale*. 1999; 6: 288–291.