

---

## Rheumatoide Arthritis

# Management der Erkrankung im Wandel der Zeit

**Moderne Therapieoptionen haben die Prognose von Patienten mit rheumatoider Arthritis verbessert und tragen zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Trotzdem gibt es weiterhin Optimierungspotenzial, denn immer noch erreichen viel zu wenig Betroffene eine anhaltende Remission.**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von etwa 1 Prozent die weltweit häufigste entzündliche Gelenkerkrankung, in der Schweiz betrifft sie rund 85 000 Menschen (1, 2). Früher seien zerstörte Gelenke und ein Ende im Rollstuhl den Betroffenen fast sicher gewesen, dank wesentlicher therapeutischer Fortschritte sehe das heute anders aus, so Prof. Diego Kyburz, Universitätsspital Basel. Einen wichtigen Schritt stellte die Einführung biotechnologisch hergestellter krankheitsmodifizierender antirheumatischer Medikamente (bDMARD) um das Jahr 2000 dar, die eine Strukturverände-

rung aufhalten oder zumindest bremsen können. Seit 2012/2013 haben zielgerichtete synthetische DMARD (targeted synthetic DMARD [tsDMARD]) das Spektrum erweitert.

### **Remission als Therapieziel – «treat to target»**

Die aktuellen Richtlinien definieren als ideales Behandlungsziel für alle RA-Patienten anhaltende Symptomfreiheit, wann immer möglich (3). Alternativ kann bei Patienten mit langjähriger Erkrankung und/oder Komorbiditäten, die dem Erreichen einer Remission im Wege stehen, eine niedrige Krank-

heitsaktivität als Ziel definiert werden. Wesentlich dafür ist eine möglichst frühzeitige Bekämpfung der Entzündung unter enger Überwachung.

### Niedrige Krankheitsaktivität, bessere Langzeitergebnisse

Eine tiefe Krankheitsaktivität geht nicht nur mit einer verbesserten körperlichen Funktionsfähigkeit sowie einer verbesserten Arbeitsproduktivität einher, sondern ist auch mit besseren Langzeitergebnissen assoziiert. Die kumulative Inzidenz für grössere orthopädische Eingriffe unterscheidet sich abhängig von der Krankheitsaktivität deutlich (4): Bei hoher Krankheitsaktivität war das Risiko für die Notwendigkeit eines grösseren Eingriffs unter 2045 Patienten mit früher RA, die bis zu 25 Jahre lang nachverfolgt wurden, 2,5-mal so hoch wie bei Patienten in Remission. Selbst bei niedriger Krankheitsaktivität, die von Patienten oft gut toleriert wird, war das langfristige Risiko für einen Eingriff bereits deutlich erhöht.

### Remission noch zu selten erreicht

Trotz immer besserer therapeutischer Optionen erreichen unter Real-World-Konditionen immer noch viel zu wenig RA-Patienten eine Remission. Gemäss einem systematischen Review mit 31 Studien (n = 82450) war nach 2 Jahren nur knapp ein Viertel in Remission (DAS28 < 2,6) (5). In der Schweiz erreichten gemäss SCQM-Register seit Einführung der Biologika etwa 30 Prozent der Patienten eine Remission (6), berichtete Kyburz. In klinischen Studien liess sich in den Anfängen der TNF-alpha-Inhibitor-Therapie eine Remissionsrate von etwa 50 Prozent nach einem Jahr unter Etanercept plus Methotrexat (MTX) erreichen, unter Adalimumab auch über einen längeren Zeitraum hinweg eine Rate von über 60 Prozent (7, 8). Die Remissionsraten unter den neueren Januskinase-(JAK-)Inhibitoren seien mindestens vergleichbar mit denen unter Adalimumab, so Kyburz, die zu beurteilenden Zeiträume seien jedoch noch kürzer (9).

### JAK-Inhibition als zielgerichtete Behandlungsoption

In den letzten Jahren ist der JAK-STAT-(signal transducer of activation-)Signalweg bei entzündlichen Erkrankungen zu einem attraktiven Angriffspunkt für zielgerichtete Therapien geworden. Als erster JAK-Inhibitor wurde in der Schweiz 2013 Tofacitinib (Xeljanz®) zur Behandlung der RA zugelassen, 2017 folgte Baricitinib (Olumiant®) und Anfang 2020 Upadacitinib (Rinvoq®). Alle drei können oral mit oder ohne MTX appliziert werden.

Im SELECT-Studienprogramm zu Upadacitinib wurden 4384 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht, von MTX-naiven Patienten bis hin zu Patienten, die auf konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschliesslich MTX (csDMARD) oder bDMARD bislang unzureichend angesprochen haben. In allen 5 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien\* seien die primären Endpunkte erreicht

worden, wie Prof. Andrea Rubbert-Roth, Kantonsspital St. Gallen, berichtete. Alle Populationen, unter Mono- sowie Kombinationstherapie, hätten konsistent hohe Remissionsraten erreicht, signifikant höhere als mit dem bisherigen Goldstandard Adalimumab, so die Expertin weiter (10, 11, 12). Bereits in Woche 1 war der Unterschied im ACR-20-Ansprechen von Upadacitinib versus Placebo signifikant (11, 13). Das Sicherheitsprofil erwies sich, abgesehen von einem erhöhten Herpes-Zoster-Signal, Lymphopenie und erhöhten CPK- sowie ALT/AST-Werten, als mit demjenigen von MTX und Adalimumab vergleichbar (9, 14). Die Rate an Herpes-Zoster-Infektionen unter Upadacitinib 15 mg entsprach der anderer zugelassener JAK-Inhibitoren (12, 15). ▲

### Christine Mücke

Quelle: «RAvolution» – Herausforderungen und modernes Management von rheumatoider Arthritis, Medienroundtable der Firma Abbvie, 28. Januar 2020 in Zürich.

#### Referenzen:

- Smolen JS et al.: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023–2038.
- Rheumatoide Arthritis. <https://www.rheumaliga.ch/rheuma-von-a-z/arthritis> (letzter Zugriff 27.03.2020).
- Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960–977.
- Nikiphorou E et al.: Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2080–2086.
- Yu C et al.: Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 727–738.
- Zufferey P et al.: Disease activity in rheumatoid arthritis patients at initiation of biologic agents and 1 year of treatment: results from the Swiss SCQM registry. *Joint Bone Spine* 2013; 80(2): 160–164.
- Emery P et al.: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375–382.
- Keystone EC et al.: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *J Rheumatol* 2013; 40(9): 1487–1497.
- Taylor PC et al.: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 652–662.
- Fleischmann R et al.: Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(11): 1788–1800.
- Smolen JS et al.: Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019; 393(10188): 2303–2311.
- Burmester GR et al.: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10139): 2503–2512.
- Genovese MC et al.: Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: an updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (Suppl 2): 308–309.
- Fachinformation RINVOQ®(Upadacitinib), [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
- Winthrop KL et al.: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2675–2684.

\* SELECT EARLY, SELECT COMPARE, SELECT MONOTHERAPY, SELECT NEXT, SELECT BEYOND