

Therapieziel Remission – was bedeutet das eigentlich?

«Fifty shades of remission in RA»

Remission sollte gemäss den aktuellen Leitlinien in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis als Therapieziel angestrebt werden. Dabei richten sich die Leitlinien nach den 2011 von ACR und EULAR gemeinsam erstellten Remissionskriterien. Allerdings werden immer wieder Erweiterungen dieser Kriterien gefordert.

Was Remission bedeutet, steht keineswegs ausser Diskussion. «Als wir die EULAR Guidelines zur Therapie der rheumatoiden Arthritis erstellten, übernahmen wir die prinzipielle Remissionsdefinition von Wikipedia», sagte Prof. Maarten Boers aus Amsterdam (NL). Wenn sich auch der Wortlaut inzwischen leicht verändert hat, so wurde Remission dort definiert als «Zustand fehlender Krankheitsaktivität bei Menschen mit einer chronischen

nennenswerte Krankheitsaktivität vorliegt und die Gelenkszerstörung nicht voranschreitet.» Aufgrund ihrer Stringenz sei die aktuelle ACR/EULAR-Definition von Remission allerdings nicht beliebt. «Forscher und Industrie mögen diese Kriterien nicht, weil alle gerne mehr Patienten in Remission sehen würden. In der Folge werden in Studien suboptimale Alternativen wie die sogenannte DAS-Remission gewählt. Da sich die Fachgesellschaften in Europa und den USA aber auf eine Definition von Remission geeinigt haben, ist alles andere keine Remission – und man sollte es auch nicht Remission nennen», sagt Boers. Für die Praxis weist Boers jedoch darauf hin, dass es nicht notwendig sei, Remission zu erreichen. Wenn es Patienten mit minimaler Krankheitsaktivität gut gehe, bestehe kein Grund, die Therapie zu verändern.

«Der Vorteil an Imaging ist, dass wir tatsächlich sehen, was im Gelenk geschieht.»

Krankheit, mit der Möglichkeit der Wiederkehr von Krankheitsaktivität». Remission darf also nicht mit Heilung verwechselt werden.

Für die Praxis müsse, so Boers, die Definition von Remission einige Ansprüche erfüllen: Sie sollte den besten Zustand beschreiben, den ein Patient unter der Voraussetzung, dass seine Krankheit nicht heilbar ist, erreichen kann. Dieser Zustand sollte dem Patienten einen Vorteil in Gegenwart und Zukunft bringen. Die Definition sollte auch zuverlässig und praktisch verwendbar sein. Dabei können sich für die klinische Forschung und den klinischen Alltag durchaus unterschiedliche Anforderungen ergeben.

Definition von ACR und EULAR

Umgelegt auf die rheumatoide Arthritis entschieden sich das American College of Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR), Remission anzunehmen, wenn ein Patient maximal 1 schmerzhaftes und maximal 1 geschwollenes Gelenk zeigt, das C-reaktive Protein ≤ 1 mg/dl liegt und die globale Patienteneinschätzung ≤ 1 beträgt. In klinischen Studien darf der SDAI 3,3 nicht überschreiten. Für die klinische Praxis gilt statt des SDAI der Clinical Disease Activity Index (CDAI), der nicht höher als 2,8 Punkte sein darf (1).

Langfristige Outcomes wie radiologische Progression wurden nicht in die Definition aufgenommen. Boers: «Patienten in Remission nach dieser Definition befinden sich in einem weitgehend normalen Zustand und zeigen keine fortschreitende Gelenkschädigung. Und sie sind selten. Patienten, die sich nicht in Remission befinden, sind als Gruppe nicht normal, obwohl bei vielen von ihnen keine

Benötigt man Bildgebung, um Remission zu erkennen?

In dieser Situation werden immer wieder Stimmen laut, die eine Erweiterung oder Modifikation der ACR/EULAR-Remissionskriterien fordern. Dies betrifft nicht zuletzt die Frage, ob und wie weit radiologische Kriterien und Biomarker in die Definition von Remission einbezogen werden sollen. Diese Fragen wurden auch im Rahmen des EULAR 2017 intensiv diskutiert. Für die Aufnahme radiologischer Kriterien in die Definition der Remission sprach sich Prof. Maria-Antonietta d'Agostino aus Paris (F) aus: «Der Vorteil an Imaging ist, dass wir tatsächlich sehen, was im Gelenk geschieht. Schon der Ultraschall zeigt uns Erosionen, Synovitis und Tenosynovitis. Man sieht also die Zielstrukturen der Therapie.» Dies alles sei mit MRT in noch besserer Qualität möglich. Allerdings würde es wohl noch schwieriger werden, Patienten in Remission zu bringen, wenn Befunde aus der Bildgebung in die Definition einbezogen werden. So zeigen Studiendaten, dass eine im Ultraschall nachgewiesene, aber klinisch nicht auffällige Synovitis zu Knochenerosion und damit zu Gelenkszerstörung führen kann (2). «Wir können die subklinische Krankheitsaktivität erkennen, und wenn wir diese subklinische Krankheitsaktivität nicht behandeln, führt sie zu Schäden», sagte d'Agostino. Dies sei mittlerweile durch umfangreiche Evidenz belegt und besonders dann von Bedeutung, wenn man über eine Deeskalation der Therapie nachdenke. Darüber hinaus habe sich die subklinische Synovitis als Prädiktor von Flares nach dem Absetzen von Anti-TNF-Therapien erwiesen (3). Dem hielt Prof. Espen Haavardsholm vom Universitäts-spital Oslo (N) entgegen, dass zunächst einmal demons-

triert werden müsse, dass das Einbeziehen der Bildgebung in die Remissionskriterien den Patienten überhaupt Vorteile bringe. Laut Studiendaten schreitet bei 23 Prozent der Patienten in kompletter ACR/EULAR-Remission die Gelenkszerstörung trotz des klinischen Therapieerfolgs in gewissem Mass voran (1). Dies dürfte weitgehend

«Nach aktueller Datenlage ist Imaging-Remission kein besseres Therapieziel als klinische Remission.»

den Ergebnissen entsprechen, die im klinischen Alltag erzielt werden (4). Ausgehend von diesen Daten publizierten Haavardsholm und seine Gruppe vor wenigen Jahren ein Review, der die Frage untersuchte, ob Imaging in die Remissionskriterien aufgenommen werden sollte (5). Das Paper unterstrich ebenfalls die Bedeutung mittels Imaging diagnostizierbarer subklinischer Inflammation sowie ihres Managements. Allerdings wurden im vergangenen Jahr zwei prospektive, randomisierte Studien veröffentlicht, die das Bild ein wenig verändert haben. In den Studien ARCTIC (6) und TaSER (7) wurde untersucht, ob sich die klinischen Outcomes verbessern, wenn die therapeutischen Entscheidungen im Management der RA auch anhand der Bildgebung und nicht nur nach klinischen Kriterien getroffen werden. Die Studien waren nicht identisch, gingen im Wesentlichen aber den gleichen Fragestellungen in ähnlichen Populationen nach und zeigten, dass das Einbeziehen der Bildgebung in die therapeutische Entscheidungsfindung den Patienten – wenn überhaupt – nur minimale Vorteile bringt. Generell waren in beiden Armen beider Studien die Remissionsraten hoch, die radiografische Progression sehr gering und Vorteile für den Bildgebungsarm hinsichtlich der meisten Endpunkte bestenfalls als Trend zu erkennen. Haavardsholm: «Nach aktueller Datenlage ist Imaging-Remission also kein besseres Therapieziel als klinische Remission. Damit ist ein auf Bildgebung basierendes Vorgehen auch nicht kosteneffektiv. ARCTIC und TaSER zeigen nicht zuletzt, wie wichtig randomisierte, kontrollierte Studien nicht nur für neue Medikamente, sondern auch für neue Therapiestrategien sind.»

Sollen weitere Biomarker in die Kriterien aufgenommen werden?

Eine weitere strittige Frage ist die Rolle von Biomarkern

in den Remissionskriterien. Prof. Ronald van Vollenhoven aus Amsterdam (NL) wies darauf hin, dass die aktuellen ACR/EULAR-Remissionskriterien bereits einen Biomarker enthalten: C-reaktives Protein (CRP) als Marker für Inflammation. Van Vollenhoven ist überzeugt, dass in den nächsten Jahren mehr Laborparameter im Monitoring von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg berücksichtigt werden: «Es erstaunt mich, dass wir nach wie vor schmerzhafte Gelenke zählen, die letztlich nur ein Surrogat des Entzündungsprozesses sind, statt die Entzündung an biologischen Markern festzumachen. Dies umso mehr, als die Entzündung auch ohne klinische Zeichen aktiv sein kann und zum ändern zusätzliche pathologische Prozesse, wie zum Beispiel eine Arthrose, RA-Aktivität vortäuschen können, obwohl der Patient tatsächlich in Remission ist.» Zusätzliche Biomarker könnten vor allem dann wichtige Informationen liefern, wenn es um die Frage geht, ob eine DMARD-Therapie deeskaliert oder abgesetzt werden kann. So gelang es in einer Studie, mittels eines «Multibiomarker Disease Activity» (MBDA-)Scores, bei Patienten, die in klinischer Remission ihre DMARD absetzten, mit 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit, Rückfälle vorherzusagen (8). Van Vollenhoven: «MBDA ist sicher kein idealer Score, aber ein guter Anfang, und viele weitere Scores und Biomarker werden gegenwärtig untersucht.»

«Biomarker korrelieren bestenfalls moderat mit der klinischen Aktivität, verfehlen aber wichtige Aspekte im Management der RA.»

Ungeachtet dieser Zukunftsperspektiven hält Prof. David Aletaha aus Wien (A) fest, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Bedarf für zusätzliche Biomarker in den Remissionskriterien bestehe. Dies umso mehr, als sich gegenwärtig bereits in Verwendung befindliche Indizes mit starker Gewichtung auf Biomarker in der Klinik als wenig zuverlässig erwiesen haben. Als Beispiel nannte Aletaha den DAS28, der stark durch die Blutsenkungsgeschwindigkeit beeinflusst wird. Da bestimmte Therapien die Akute-Phase-Proteine stärker beeinflussen als andere, neige der DAS28 dazu, in solchen Fällen den Therapieeffekt zu überschätzen. Auch der zuvor erwähnte MBDA-Score korreliere in verschiedenen Kohorten nur ungefähr mit der klinischen Krankheitsaktivität (9, 10) und habe beispielsweise in der AMPLE-Studie Ergebnisse erbracht, die stark von den klinischen Scores abweichen (11). Bereits vor mehreren Jahren hatte eine Studie gezeigt, dass geschwollene Gelenke (swollen joint count) ausgeprägteren Einfluss auf die radiografische Progression haben als ein erhöhtes CRP (12). Aletaha: «Biomarker korrelieren bestenfalls moderat mit der klinischen Aktivität, verfehlen aber wichtige Aspekte im Management der RA.»

Reno Barth

Referenzen unter www.rosenfluh.ch

Quelle: Sitzung «Fifty shades of remission in RA» anlässlich des Jahreskongresses der European League against Rheumatism (EULAR), 15. Juni 2017 in Madrid.



Take Home Messages

- Die Definitionen von Remission in der rheumatoiden Arthritis sind stringent, befinden sich aber in kontinuierlicher Diskussion.
- Die Fachgesellschaften ACR und EULAR einigten sich 2011 auf Remissionskriterien, die in Studien und in der Klinik verwendet werden sollten.
- EULAR und ACR äussern Bedenken, wenn in Studien abweichende Kriterien für Remission verwendet werden.
- Bildgebung spielt gegenwärtig in den Remissionskriterien keine Rolle. Prospektive Studien stützen diese Einschätzung der Fachgesellschaften.
- Auch für den Einsatz zusätzlicher Biomarker besteht gegenwärtig keine ausreichende Evidenz.

Referenzen:

1. Felson DT 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: 404–441.
2. Kawashiri SY et al.: Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(3): 562–569.
3. Iwamoto T et al.: Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(10): 1576–1581.
4. Lillegraven S et al.: Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(5): 681–686.
5. Haavardsholm EA et al.: Should modern imaging be part of remission criteria in rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26(6): 767–785.
6. Haavardsholm EA et al.: Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016; 354: i4205.
7. Dale J et al.: Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1043–1050.
8. Rech J et al.: Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1637–1644.
9. Hirata S et al.: A multibiomarker disease activity score (Vectra™ DA score) reflects clinical disease activity and tracks response in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(S)3: 371.
10. Hirata S et al.: A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(7): 1202–1207.
11. Fleischmann R et al.: Brief Report: Estimating Disease Activity Using Multi-Biomarker Disease Activity Scores in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Abatacept or Adalimumab. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2083–2089.
12. Aletaha D et al.: Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 1975–1980.