

# Personalisierte Therapie in der Rheumatologie – am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis



DOKTOR JUST

Die Lebenserwartung von Patienten mit RA ist um drei bis 18 Jahre verkürzt, und dies ist in erster Linie auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen



DOKTOR JUST



## Principles of Therapy

- ❖ EARLY initiation of therapy
- ❖ Treat to target
- ❖ Combine medications to achieve remission

# Rheumatoide Arthritis – Übergang Arthralgie in Arthritis

EULAR TASK-FORCE

- Bestehen der Gelenksbeschwerden seit weniger als 1. Jahr.
- Symptome lokalisiert in den MCP Gelenken.
- Dauer der Morgensteifigkeit mindestens 60 Minuten.
- Beschwerdeschwerpunkt am frühen Morgen.
- Existenz eines Verwandten ersten Grades mit der RA.
- Schwierigkeiten beim Faustschluß
- Positiver Gänslin Test an den MCP Gelenken.

Eine **Sensitivität** von mehr als 90% wurden erreicht bei Vorliegen von zumindest drei der oben angegebenen Parametern, eine **Spezifität** von 90% beim Vorliegen von mindestens vier Parametern



DOKTOR JUST

# ACR Diagn.-Kriterien der RA 2010

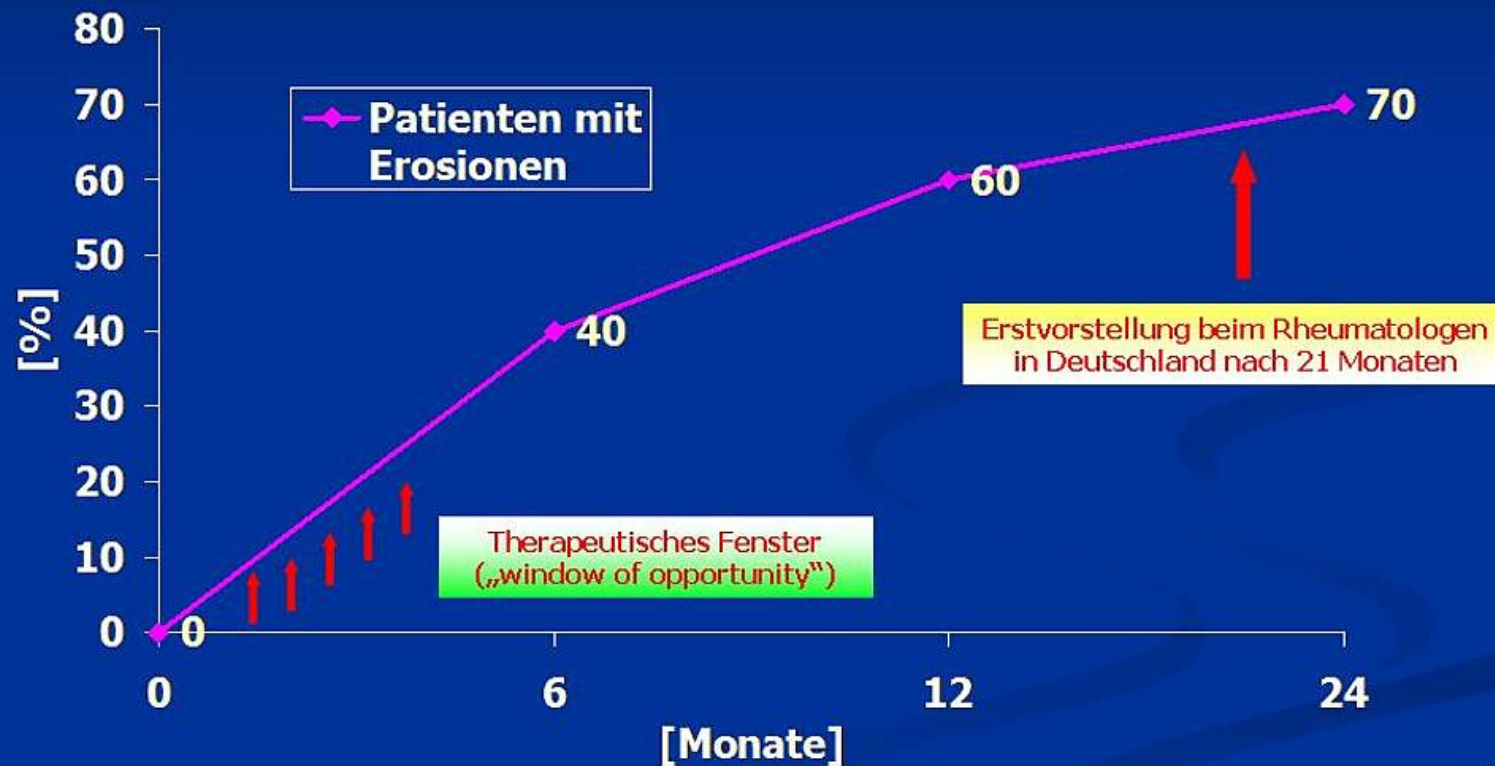
| JOINT INVOLVEMENT (0-5)               |   |
|---------------------------------------|---|
| 1 med-lg joint                        | 0 |
| 2-10 med-lg joints                    | 1 |
| 1-3 sml joints                        | 2 |
| 4-10 sml joints                       | 3 |
| >10 joints (at least one sml joint)   | 5 |
| SEROLOGY (0-3)                        |   |
| Neither RF or ACPA positive           | 0 |
| At least one test low positive titre  | 2 |
| At least one test high positive titre | 3 |
| DURATION of SYNOVITIS (0-1)           |   |
| <6 weeks                              | 0 |
| ≥6 weeks                              | 1 |
| ACUTE PHASE REACTANTS (0-1)           |   |
| Neither CRP or ESR abnormal           | 0 |
| Abnormal CRP or abnormal ESR          | 1 |

Score  $\geq 6$   
indicates  
'definite RA'

- Morgensteife
- Symmetrie
- Rö-Veränderungen
- Rheumaknoten

DOKTOR JUST

# Frühe RA: Erosivität im Krankheitsverlauf



Van der Heijde DMFM, Br J Rheumatol 1995;34(suppl 2):74-78  
A. Zink, Deutsches Rheuma-Forschungs-Zentrum Berlin 2005



# Seropositive Rheumatoide Arthritis vs. Seronegative Rheumatoide Arthritis



DOKTOR JUST

- RA Formen können durch RF und ACPA unterschieden werden.
- Es ist unklar, ob seropositive RA und seronegative RA unterschiedliche Formen der gleichen Erkrankung sind, oder ob es sich um getrennte Entitäten handelt.

# Empfehlung zur Basistherapie bei ACPA positive Patienten



DOKTOR JUST

- Bei Nachweis von ACPA bei Patienten mit Arthralgien ist der Beginn einer Basistherapie zumindest zu erwägen.
- Bei zusätzlichen Nachweis von entzündlichen Veränderungen im Ultraschall oder humoralen Entzündungszeichen empfohlen.
- ACPA und positives MRT sagen Progress einer Arthralgie zu einer rheumatoiden Arthritis voraus.
- Die Aussagekraft von CRP ist geringer als der positive ACPA Test
- Das Vorhandensein von **ACPA** erhöht die **kardiovaskuläre Mortalität**.



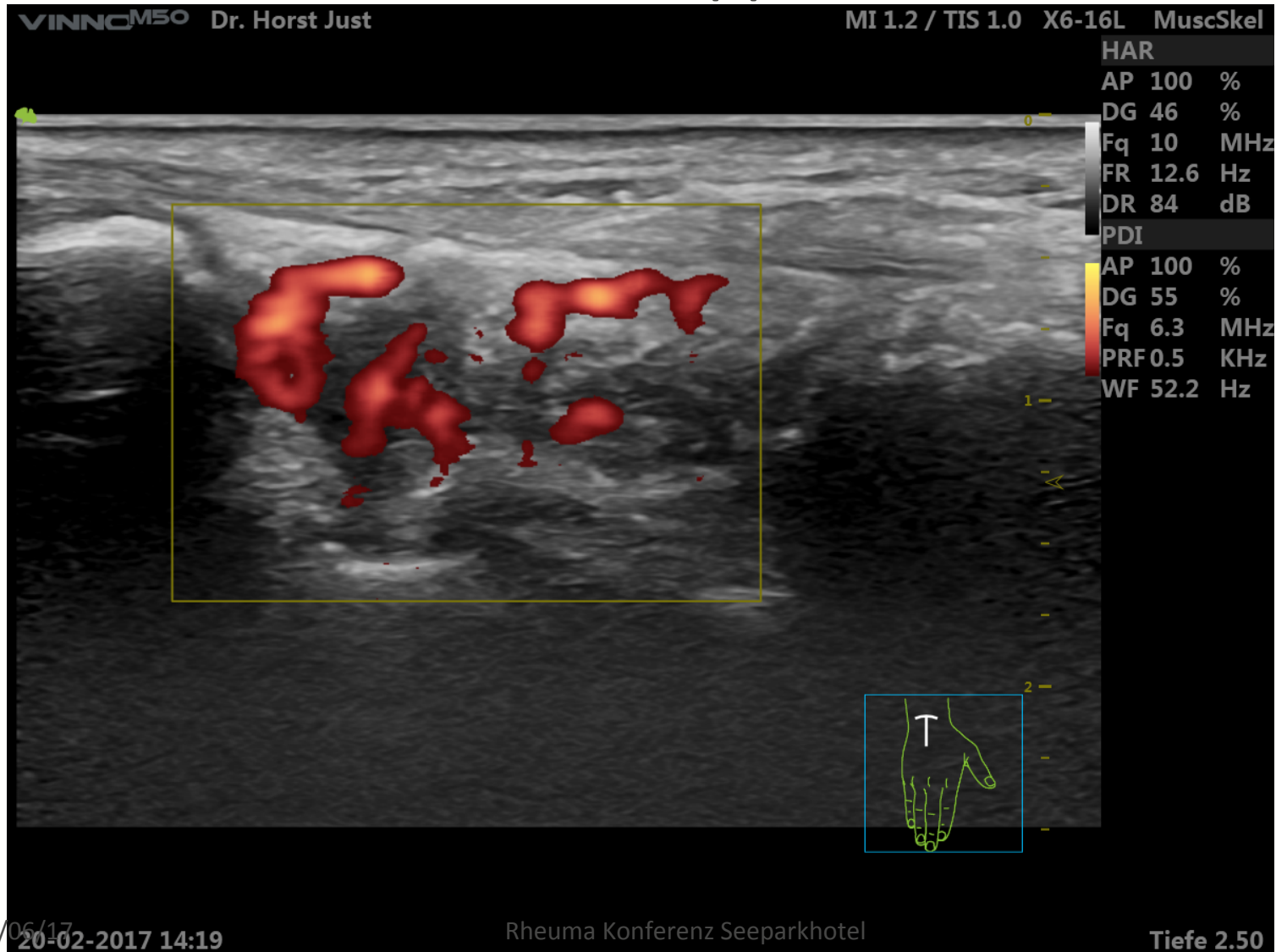
# RF neg/ACPA neg Patienten

- Patienten mit seronegativer Rheumatoiden Arthritis haben höhere Krankheitsaktivität als seropositive RA Patienten. (Nordbergh LB et al )
- Die höhere Krankheitsaktivität bei seronegativen Patienten resultiert nach Studien vor allem daraus, dass mehrere Gelenksaffektionen notwendig sind, um eine Rheumatoide Arthritis nach den ACR/ EULAR Klassifikationskriterien zu indentifizieren.
- Daraus erkennen wir nochmals die Wichtigkeit der Klinik und der bildgebenden Untersuchung (Ultraschall) bei unauffälligen Labor.

# Ultraschall eines rechten Handgelenk dorsal mit PD Doppler



DOKTOR JUST



# RA is a systemic disease with extraarticular manifestations



DOKTOR JUST

## Secondary Sjögren's syndrome

### Heart

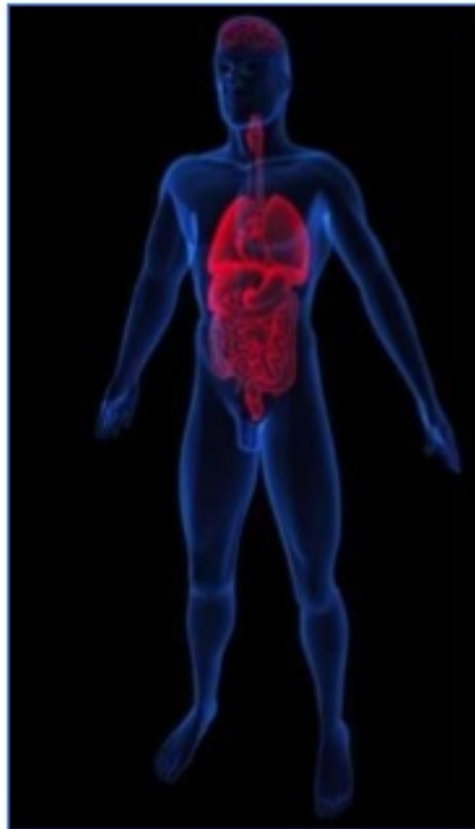
Pericarditis  
Myocarditis  
Endocarditis  
Valvular fibrosis

### Liver

Enzyme abnormalities due to drug reactions or Sjögren's syndrome

### Blood / blood vessels

Mild anemia  
Vasculitis  
Felty's syndrome



### Eyes

Keratoconjunctivitis  
Sicca syndrome  
Scleritis  
Episcleritis  
Keratitis corneal ulceration  
Choroiditis  
Retinal vacuities  
Episcleral nodules

### Lungs

Pleuritis ± pleural effusions  
Pulmonary nodules  
Interstitial pulmonary fibrosis

### Skin

Rheumatoid nodules  
Vasculitis  
Interstitial granulomatous dermatitis

Firestein. ACP Medicine, Rheumatology II



# Kardiovaskuläres (kv) Risiko

- Die Einschätzung der kv Risikos ist empfohlen für alle Patienten mit RA, SpA, PsA.
- Triglyceride und LDL Bestimmung sollten idealerweise im Zustand der stabilen Erkrankung gemessen werden – Sonographie der Carotiden.
- Antihypertensiva und Statine können eingesetzt werden.
- NSAR und Cortison sollten in den geringsten Dosen verschrieben werden.
- Im Stadium der Remission – NSAR/Cortison verringern oder absetzen.



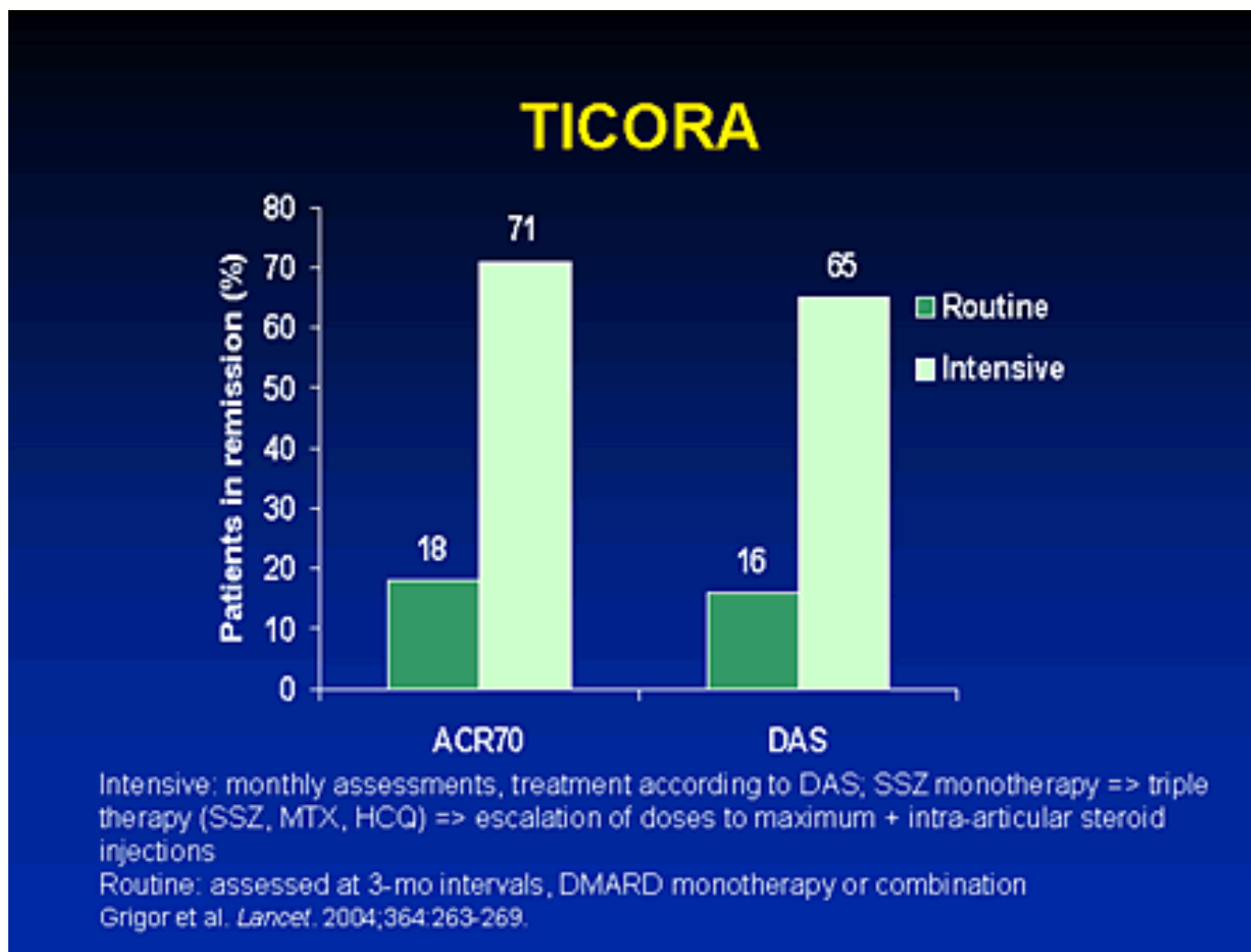
# Kardiovaskuläre (kv) Komorbidität

- Risiko für kv Komorbidität:
  - Alter, hohe BSG, Cortison >5mg,
  - hoher DAS 28, Nikotin, male,
  - hoher SF 36/HAQ, extra-artikuläre RA
- im Krankheitsschub deutlich erhöht, als in der Remission
- **Schlussfolgerung - konsequente Kontrollen der Entzündungsaktivität.**

# Treat to target – Therapie nach Aktivität

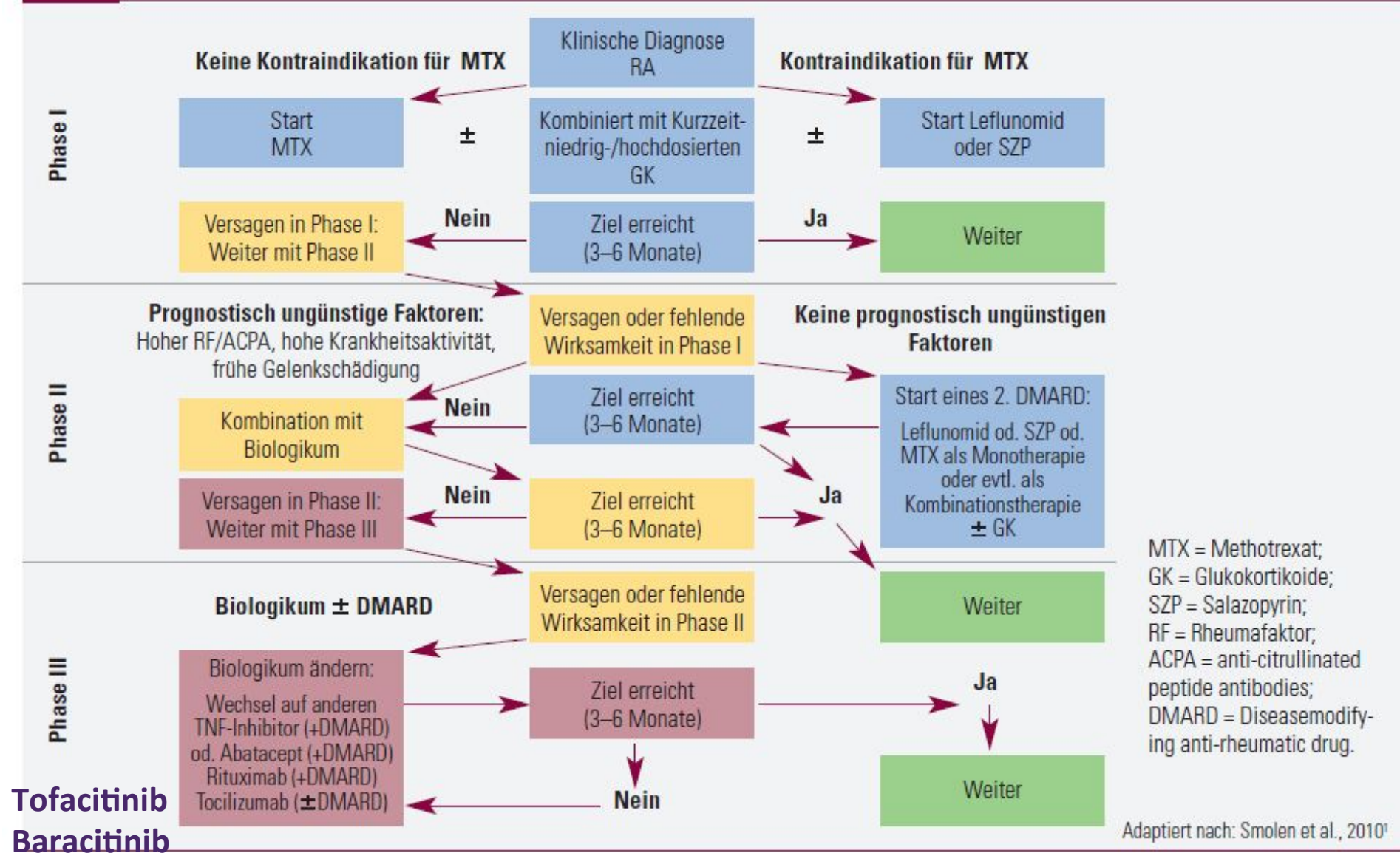


besseres Ansprechen – klinisch und radiologisch



DOKTOR JUST

**Abb.:** Algorithmus zur Behandlung der RA anhand der EULAR-Empfehlungen





# Neue Daten zu csDMARD's

- HCQ hat zwar nur einen geringen bis mäßigen Effekt auf die Krankheitsaktivität, zeigt aber einen positiven Effekt auf das metabolische Profil bei RA-Patienten
  - Senkung des Blutdruck
  - Senkung der Rate kardiovaskulärer Komplikationen.
  - Senkung des Diabetes Risikos um 40%
  - Senkung des Cholesterin um 13mg/dl, des LDL um 12mg/dl
  - Toxische Wirkung frühestens nach 6 Jahren bei Dosierung < 5mg/kg.

# Neue Daten zu csDMARD`s

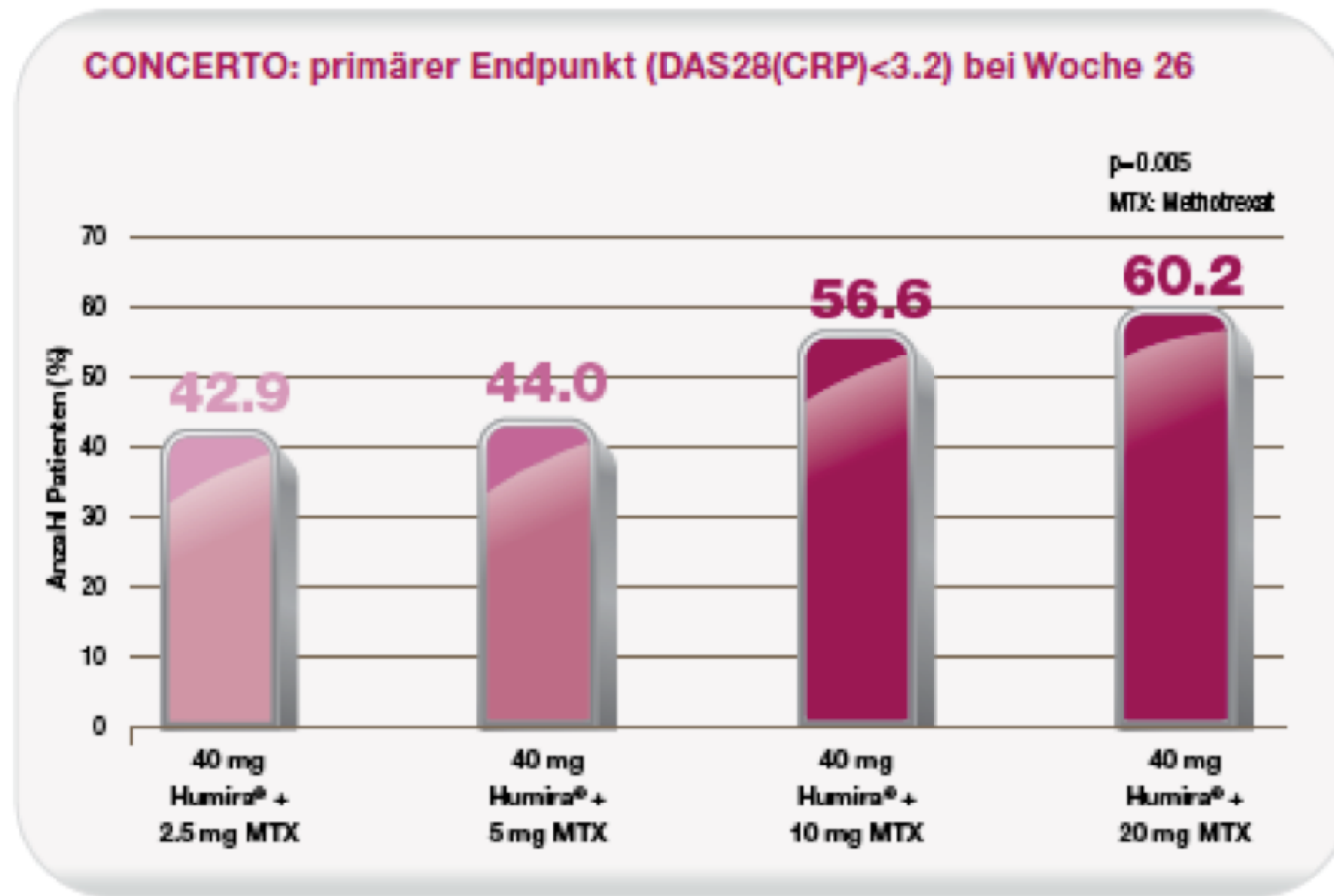
- Salazopyrin - Wirkung als Thrombozytenaggregationshemmer – daher Cave bei Kombination mit NSAR z.B. Naproxen.
- Leflunomid – Abnahme von Gewicht und BMI.

# MTX Dosierung

## CONCERTO STUDIE in Komb mit Adalimumab

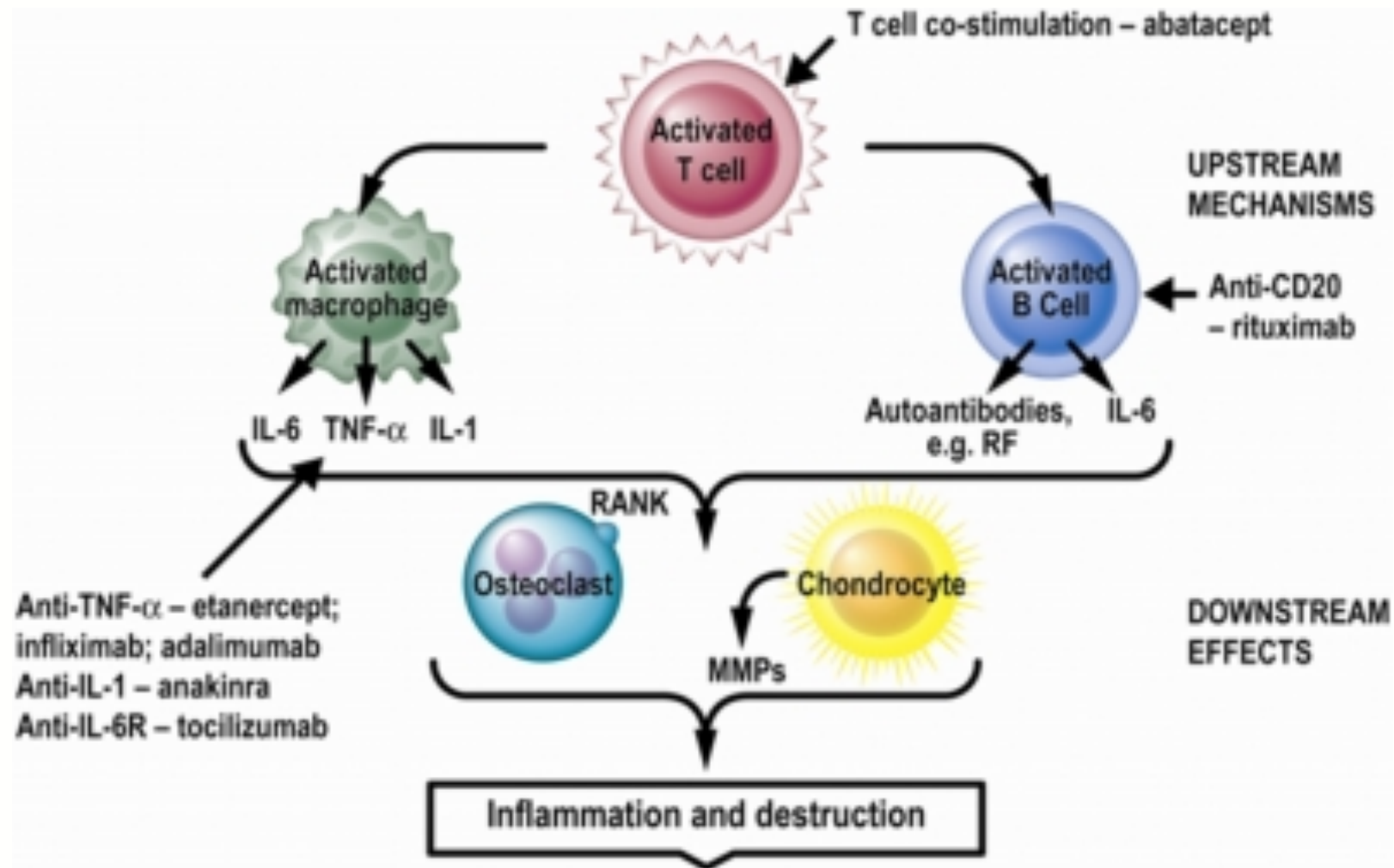


DOKTOR **JUST**



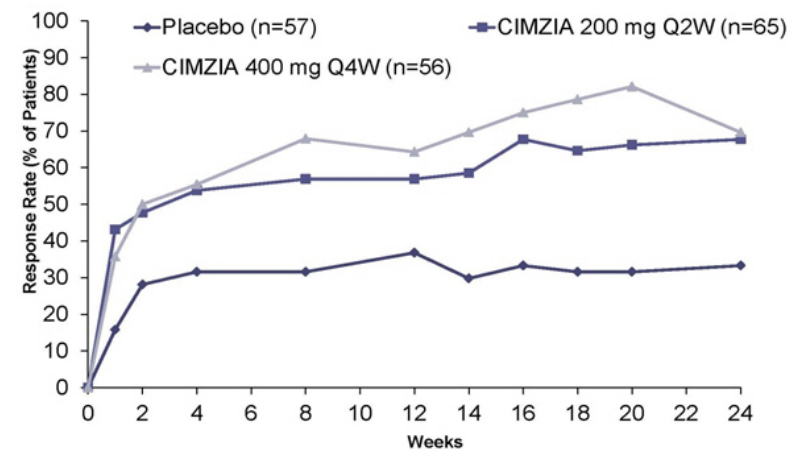
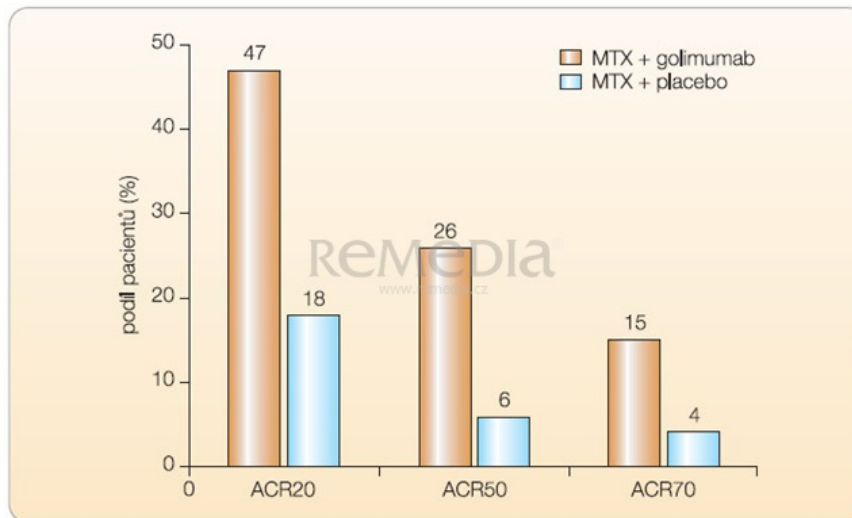
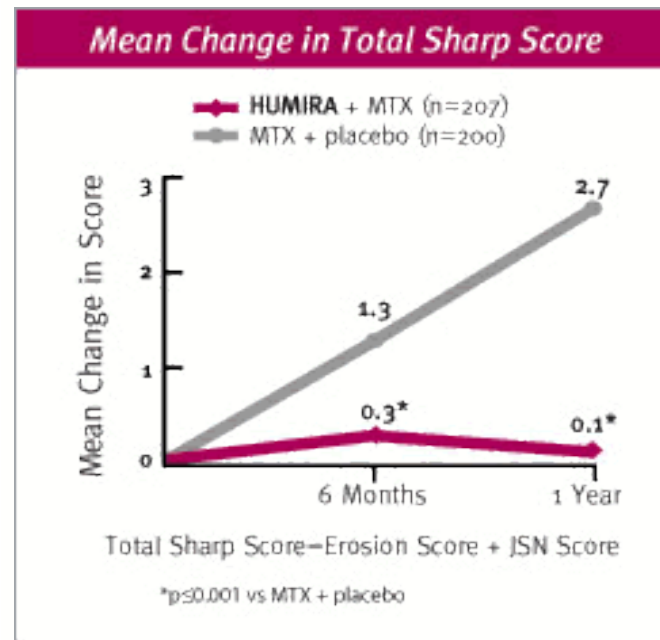
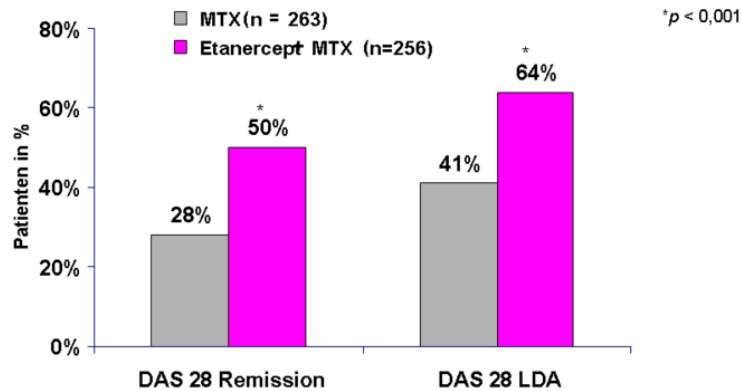


DOKTOR JUST



## COMET: 50% DAS28 Remission in Woche 52

DAS 28 Remission (<2.6) und geringe Krankheitsaktivität (LDA) in Woche 52



\*The same patients may not have responded at each time point.



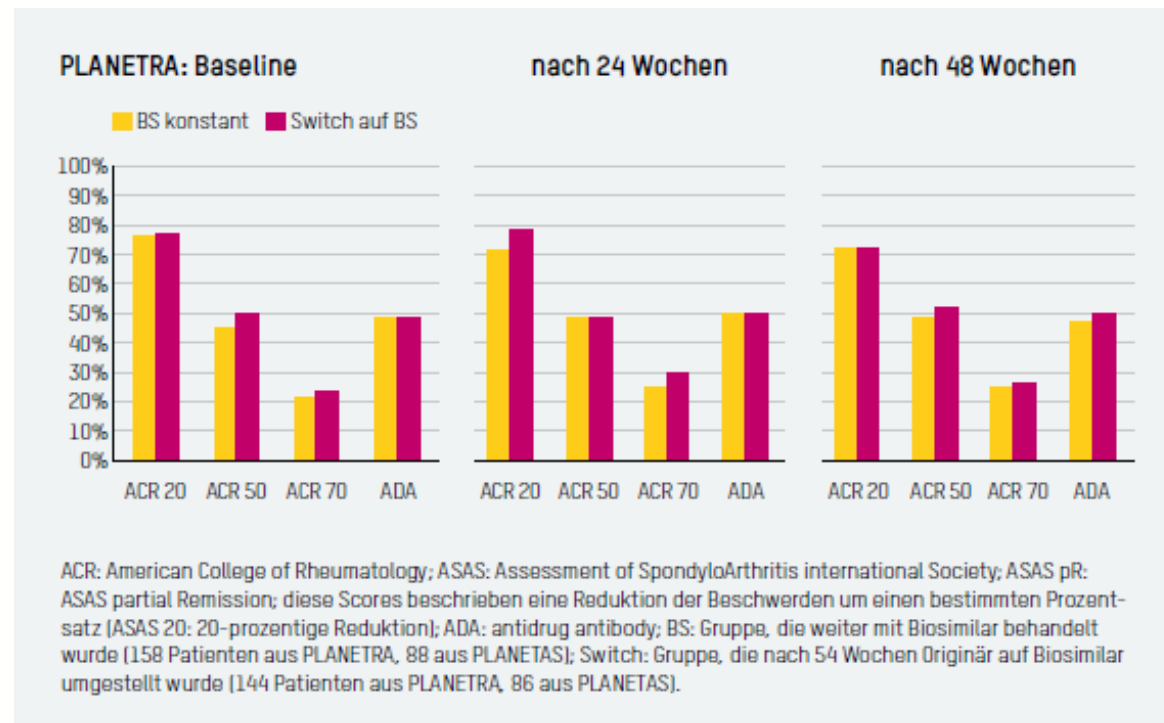
DOKTOR JUST

# Das Zeitalter der BIOSIMILARS ist angebrochen – Nor Switch Studie



DOKTOR JUST

- Remsima – Remicade



# RA und koronare Herzerkrankung

Schwedische Biologicaregister



DOKTOR JUST

- Bessere Reduktion des Risikos eines Myokardinfarktes mit TNFi als mit cDMARD's.
- Als Ursache – Einfluss der TNFi auf den atherosklerotischen Krankheitsprozess, sowie die bessere Krankheitskontrolle.

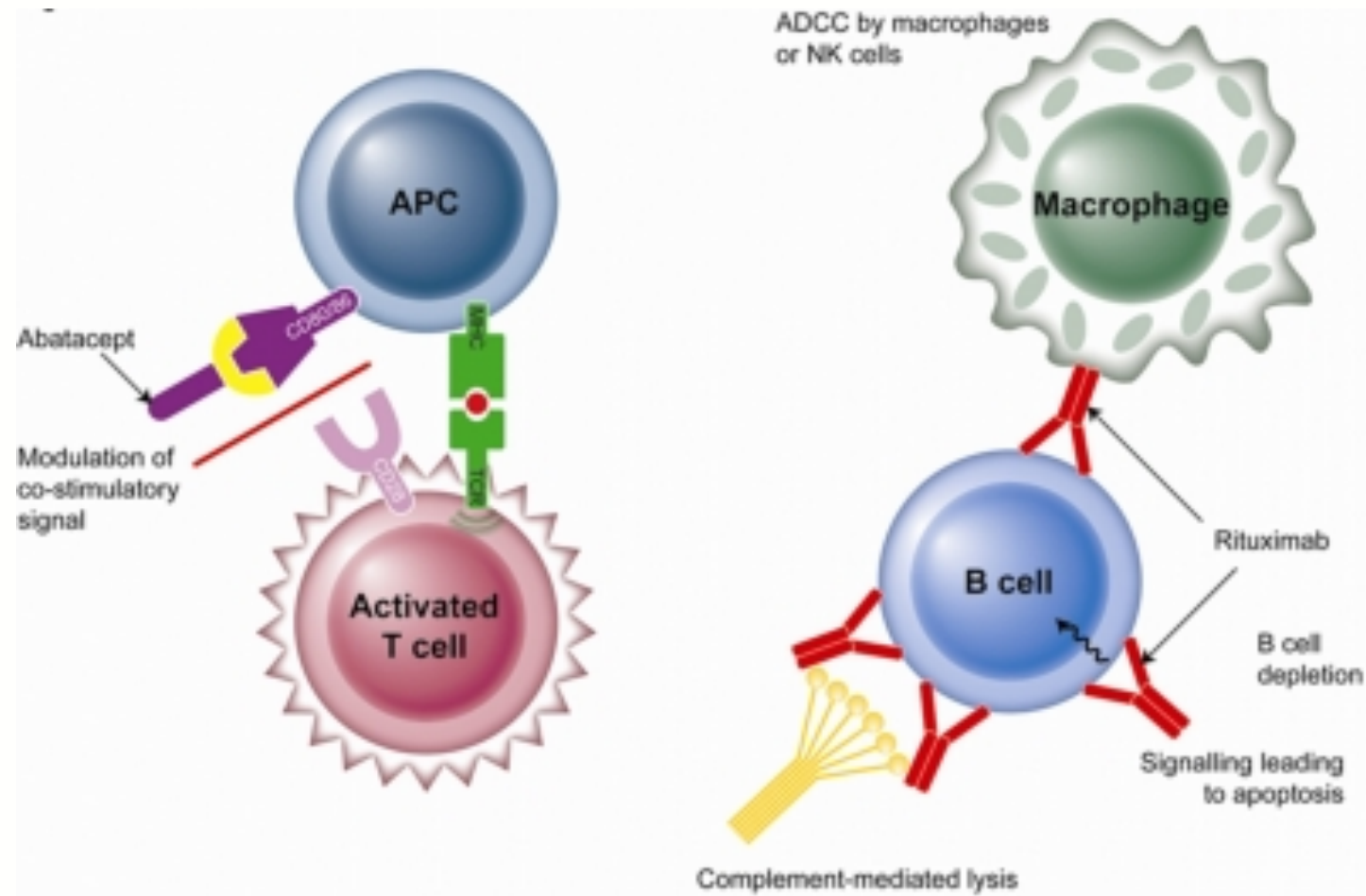


# TNF Inhibitoren

- Risiko für schwere Infektionen unter TNF I wird vor allem geprägt durch KO-FAKTOREN wie Alter, Schwere der Grundkrankheit, Komorbidität und vor allem durch Cortison (Dosis  $> 7,5\text{mg}$ )

Bei TNF I ist die Infekt -Rate in den ersten 6 Monaten erhöht.

# T-Zell Bremse/ B- Zell Depletion



DOKTOR JUST

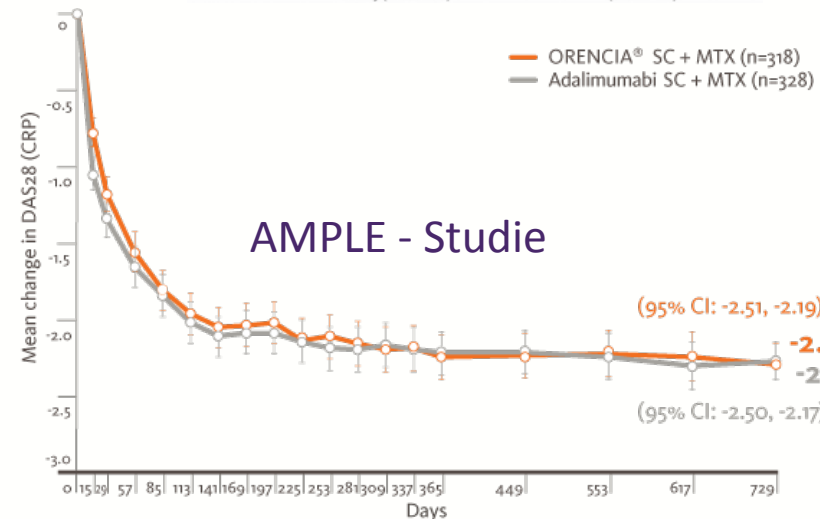
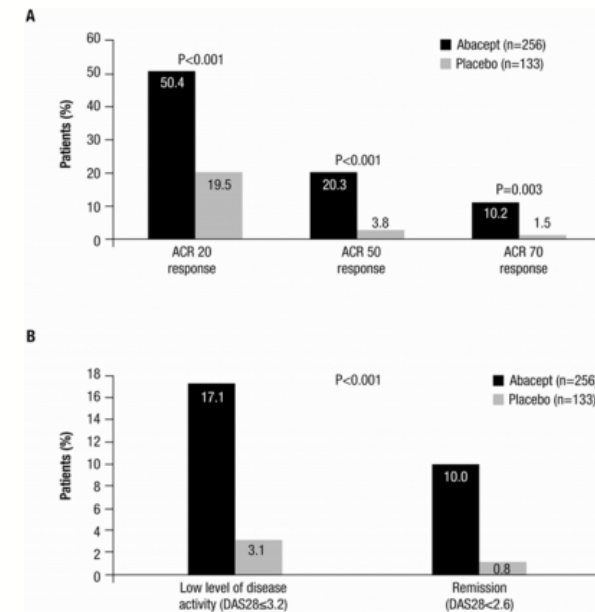
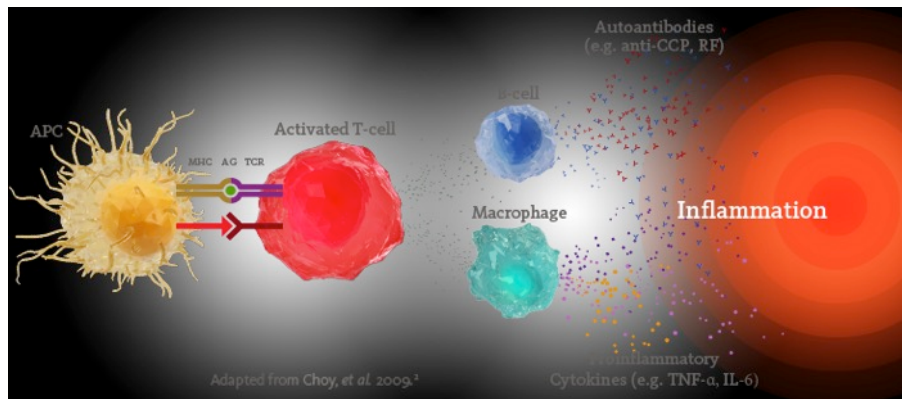
# T- Zell Bremse /Abatacept/ATTAIN



Gute langanhaltende Wirksamkeit  
Vor allem bei ACPA pos. Patienten  
i.v/ s.c. und vice versa

Keine KI bei Herzinsuffizienz/COPD

DOKTOR JUST



# B-Zell Depletion – Mabthera/ Rituximab

- Tuberkulostest nicht notwendig
- Vor allem RF positive Patienten, normalen IgG Ausgangswerten
- CAVE bei Immunglobulinmangel – Kontraindikation.
- Verwendung vor allem bei Vasculitis, Myositis, Lupusnephritis etc.



DOKTOR JUST

# Aktuelle Daten zu Tumor/Infektions Risiko – aus 11 Biologica Registern aus neun europäischen Staaten

- ...es gibt kein erhöhtes Risiko für  
Melanome oder Tumoren unter **TNF alpha  
Blocker** oder **Rituximab** (Mercer et al Ann.Rheum. 2017)



DOKTOR JUST

# Zugeschnittene **first line** Biologica Therapie

From the italian biologicsTherapy board (ITABIO)

## **Hohe Infektionsrate + LTBI**

Abatacept  
Etanercept

## **Hohe ACPA und RF**

Abatacept  
Tocilizumab

## **Hohes kardiovaskuläres Risiko**

Etanercept bei TNFi  
Abatacept

## **Kosteneffizienz**

Etanercept bei TNFi  
Biosimilars - Remsima



DOKTOR JUST

Cantini F, Nannini C, Cassara E et al, Semin. Arthritis Rheum 2015; 50049 -0172

# Zugeschnittene Biologica Therapie

## **Hohe ACPA/RF**

Mabthera – Rituximab  
Abatacept  
Tocilizumab

## **Geringes TBC Risiko**

Rituximab  
Abatacept  
Etanercept  
Tocilizumab  
Anakinra

## **Monotherapie**

Mabthera  
Tocilizumab  
Etanercept  
Tofacitinib  
Baricitinib



DOKTOR **JUST**



## Rheumatoide Arthritis, JAK/STAT-Signalweg

1

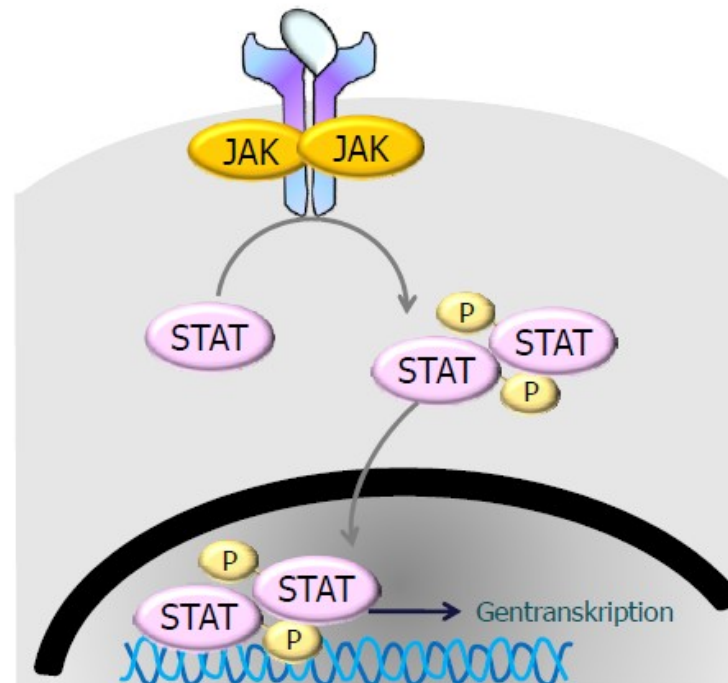
Zytokin, das an seinen Zelloberflächenrezeptor bindet, führt zur Rezeptorpolymerisation und Autophosphorylierung assoziierter JAKs

2

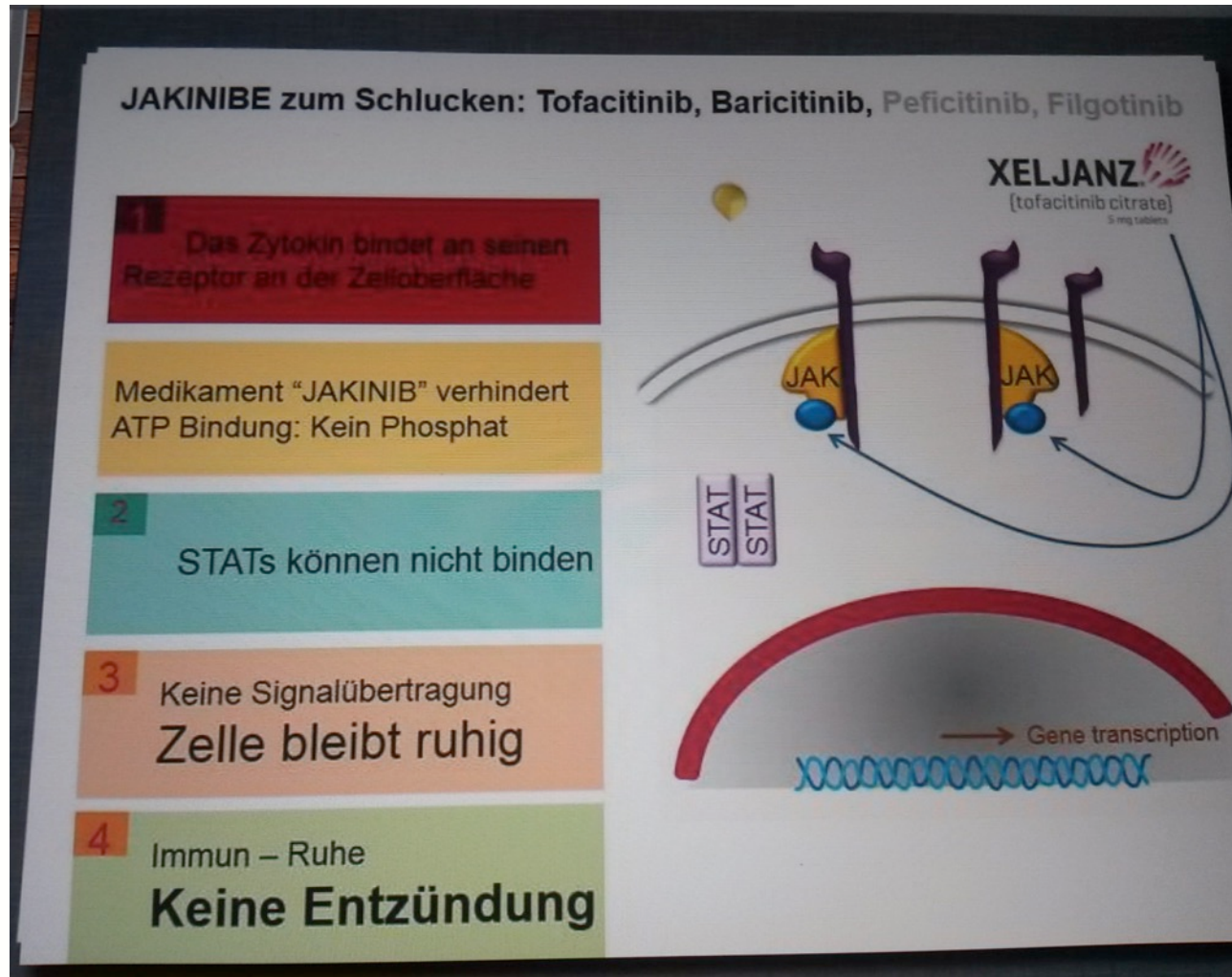
Aktivierte JAKs phosphorylieren die Rezeptoren, an welche STATs anbinden

3

Aktivierte JAKs phosphorylieren STATs, die dimerisieren und zum Nukleus wandern, um Gentranskription zu aktivieren



# JAK Inhibitoren



DOKTOR JUST

# JAK Inhibitoren

- Orale Einnahme
  - Tofacitinib 2xtgl., Baracitinib einmal täglich
- Schneller Wirkeintritt
- Gleicher Effekt mit/ohne Cortison
- Monotherapie
- CAVE: Herpes zoster – eher Impfen
- CAVE Lymphozytenzahl  $<500$  - KI



# Therapieabbau - Therapiereduktion

- Nach mindestens 6-12 Monaten bestehenden LDA/Remission.
- Diese Remission untermauert mit Ultraschall oder MRT.
- CCP-AK pos. höhere relapse Raten als CCP-AK neg. Patienten
- Zuerst das kDMARD abbauen (wirtschaftlich eher das bDMARD).
- Bei kurzer Krankheitsdauer kann auch Stopp des bDMARD`s erfolgreich sein.



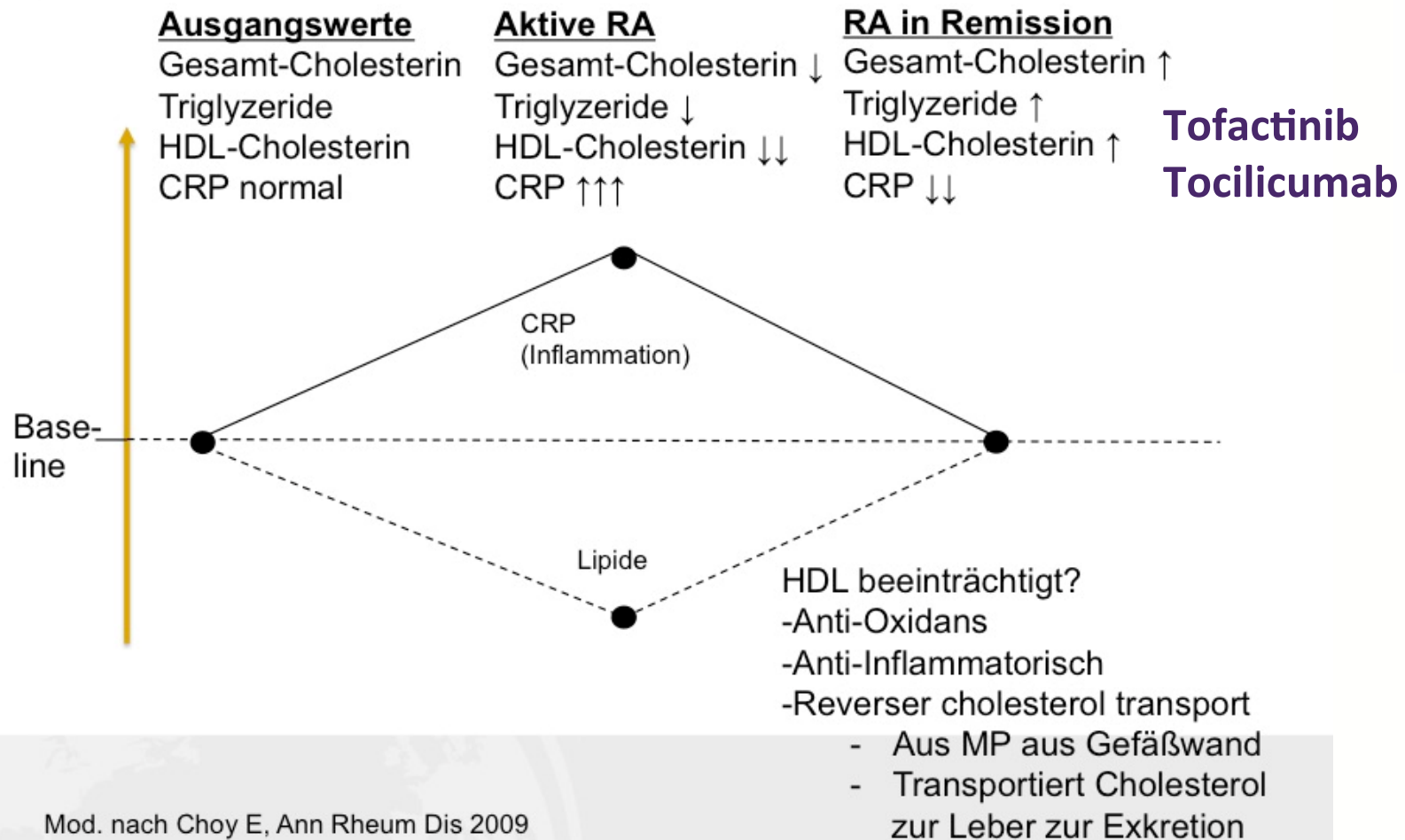
# Take home message

- Früharthrititis/ RA rechtzeitig erkennen.
- Gelenksultraschall zur Frühdiagnostik
- Frühzeitiger Beginn mit DMARD Therapie
- Cortison mit Bedacht – Infektrisiko/kv Risiko
- Screenen auf kardiovaskuläre Komorbiditäten
- Impfungen – Pneumokokken, Influenza
- TREAT TO TARGET



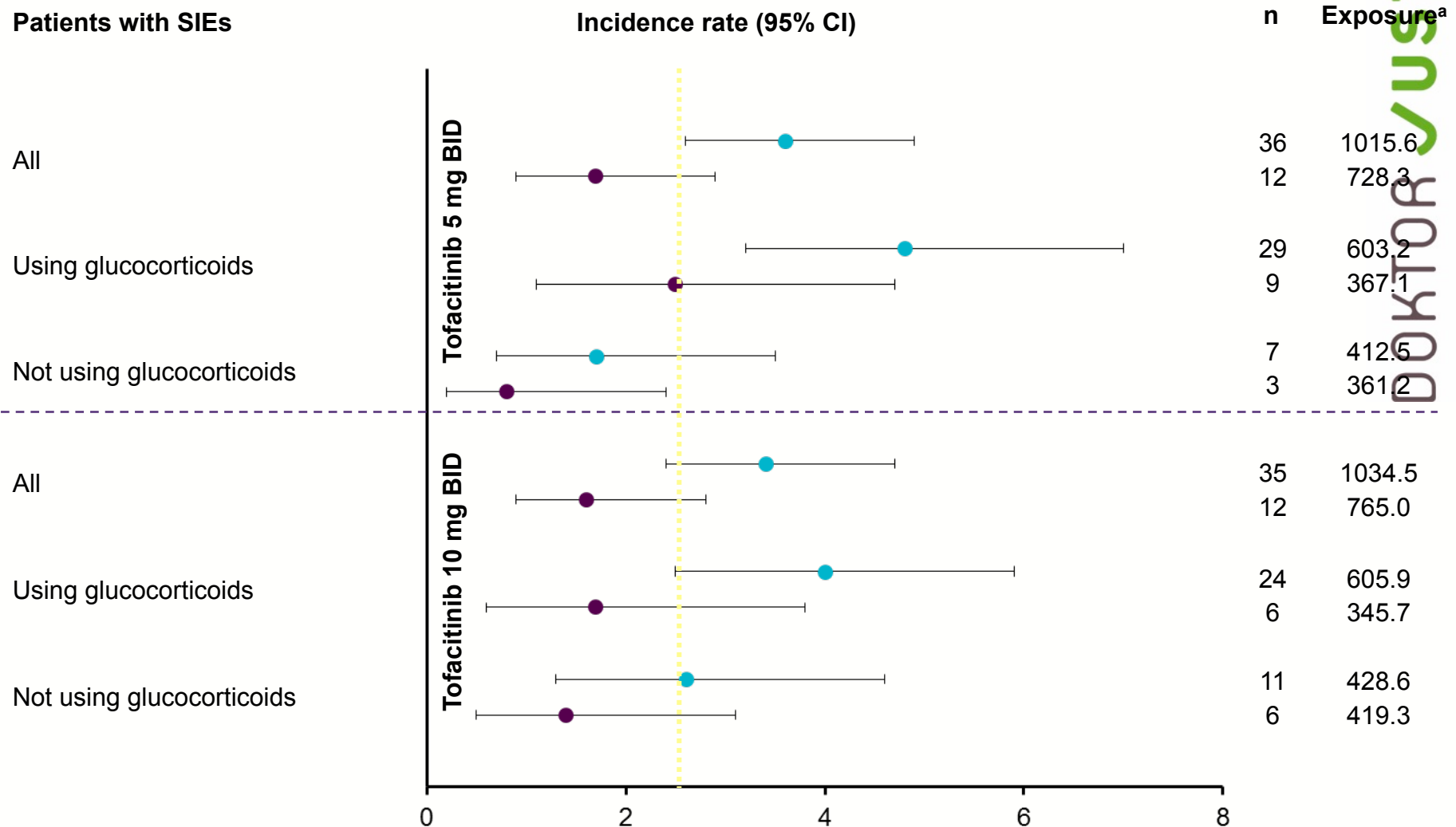
Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

# Lipidstoffwechsel bei RA



DOKTOR JUST

# Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen – stratifiziert nach Glukokortikoidtherapie

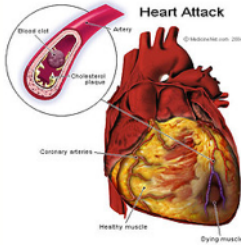


<sup>a</sup>Total patient-years exposure

Incidence rate = patients with event / 100 patient-years;

BID, twice daily; CI, confidence interval; n, number of unique patients with event SIE, serious infection event

Kivitz AJ et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67(suppl10) 2143



RA-Patienten klagen seltener über Angina pectoris, erleiden aber öfters einen **stummen** Myokardinfarkt oder einen **plötzlichen** Herztod.

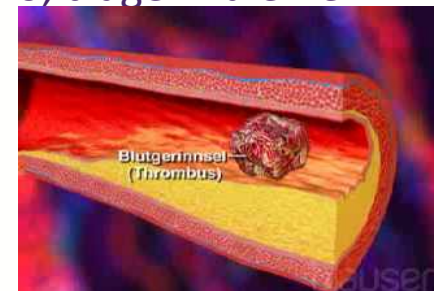
Patienten mit RA haben eine ausgeprägtere Formen des akuten Koronarsyndroms

- häufiger plötzlichen Herztod,
- höhere Troponin-Werte,
- häufiger ST-Elevationen .

Die RA und Atherosklerose haben als gemeinsamen Pathomechanismus eine chronische Inflammation – **subklinisch verlaufende Vasculitis**

Die chronische Inflammation, aber auch die Therapie mit Glukokortikoiden und das damit erhöhte Atherosklerose-Risiko, tragen zu einer „akzelerierten Atherosklerose“ bei .

Erhöhtes Risiko für eine Perikarditis – oft klinisch stumm  
Erhöhtes Risiko für AV- Veränderungen – AV - Block





# BeSt: Treatment Strategies

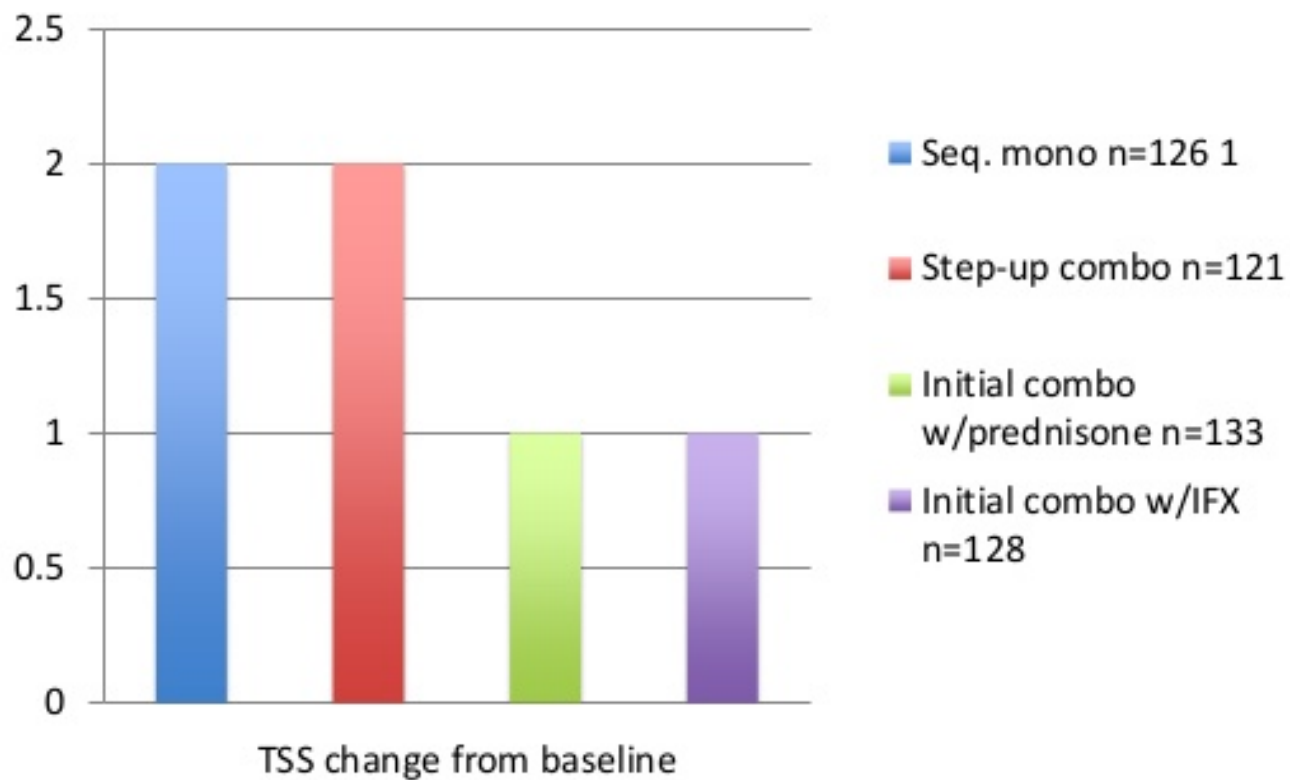
| Group 1<br>Monotherapy | Group 2<br>Step-Up Therapy | Group 3<br>Combo Therapy | Group 4<br>MTX + INF |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|
| MTX                    | MTX                        | MTX + SSZ + PRED         | MTX + INF            |
| SSZ                    | MTX + SSZ                  | MTX + CsA + PRED         | SSZ                  |
| LEF                    | MTX + SSZ + HCQ            | MTX + INF                | LEF                  |
| MTX + INF              | MTX + SSZ + HCQ<br>+ PRED  |                          | MTX + CsA + PRED     |
|                        | MTX + INF                  |                          |                      |

**Legend:**

CsA = cyclosporin A; HCQ = hydroxychloroquine; INF = infliximab; LEF = leflunomide; MTX = methotrexate;  
PRED = prednisone; SSZ = sulfasalazine

# BeST Study

Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis: Clinical and Radiological Outcomes After 2-year Follow-Up



DOKTOR JUST