

Hohes Erkrankungsrisiko

Ist eine vorbeugende Behandlung der Prä-RA sinnvoll?

Kann der Ausbruch einer rheumatoiden Arthritis (RA) bei Menschen mit hohem Erkrankungsrisiko durch eine medikamentöse Intervention verhindert werden? In einer bemerkenswerten «EULAR-Debatte» standen sich mit Prof. Dr. Jürgen Rech vom Uniklinikum Erlangen und Prof. Dr. Annette van der Helm-van Mil von der Universität Leiden zwei Kontrahenten mit sehr gegensätzlichen Ansichten gegenüber.

Schon Jahre vor Ausbruch einer rheumatoiden Arthritis (RA) lassen sich Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) und andere Rheumafaktoren nachweisen. Sie können Vorboten einer zukünftigen RA-Erkrankung sein. Am europäischen Rheumatologentreffen (EULAR) in Barcelona beschäftigte sich eine eigene Session mit der Frage, ob mit präventiven Massnahmen ein Ausbruch der RA verhindert werden kann.

Warten oder eingreifen?

Um hier eine Antwort zu finden, standen sich in einer «EULAR-Debatte» die beiden Kontrahenten Prof. Dr. Jürgen Rech vom Uniklinikum Erlangen (D) und Prof. Dr. Annette van der Helm-van Mil von der Universität Leiden (NL) gegenüber. «Hit hard und hit early» heisst für mich, behandle so effektiv und so früh wie möglich», erklärte Prof. Rech. So müsse trotz aggressiver Therapie ein Drittel aller Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre seit Beginn der RA die Arbeit aufgeben. «Wir sollten unsere Patienten daher fragen, ob wir mit der Therapie auf ein schwierig zu behandelndes Stadium warten oder früher eingreifen sollten.» Eine Schlüsselrolle bei der Detektion von Hochrisikopatienten spielen die ACPA. In neuerer Zeit haben die Testsysteme zum serologischen Nachweis solcher ACPA die rheumatologische Serodagnostik entscheidend verbessert. Ihre Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 1%. Innerhalb der Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen überdies 0,55% (also jeder Zweihundertste) fünf oder mehr unterschiedliche AMPA-Reaktionen. AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ist ein Protein, gegen das körpereigene Antikörper eine fehlgeleitete Immunreaktionen entwickeln können. «Solche Patienten besitzen ein sehr hohes Risiko, an RA zu erkranken», so Prof. Rech.

RA-Symptomatik bis zu vier Jahre verzögert

Mittlerweile existieren verschiedene Studien, die durch den Einsatz unterschiedlicher Medikamente einer RA vorbeugen wollen. Am EULAR wurden neue Untersuchungen respektive Follow-ups schon länger andauernder Studien vorgestellt. So wurden in der britisch-niederländischen randomisierten APIPPRA-Studie 213 unbehandelte Patienten mit hohem RA-Risiko (ACPA positiv und Rheumafaktor) und präklinischen Gelenk-

schmerzen eingeschlossen (1). Von ihnen erhielten über 12 Monate 110 Teilnehmer das Fusionsprotein Abatacept und 108 Plazebo. Während der Behandlungsphase entwickelten in der Plazebogruppe 29%, in der Abatacept-Gruppe jedoch nur 6% den klinischen Endpunkt einer klinischen Synovitis und mehr als drei entzündlichen RA-Gelenken. Im einjährigen Follow-up waren dies 38% (Plazebo) und 25% (Abatacept). Unterschiede wurden auch drei Jahre nach Ende der Behandlung noch bestätigt, danach glichen sich die RA-Raten wieder an (2). «Die Behandlung mit Abatacept hatte den Beginn der klinischen RA-Symptomatik im Vergleich zu Plazebo bis zu vier Jahren hinausgezögert», so das Fazit von Prof. Rech.

Halbes Jahr Behandlung – fünf Jahre Effekt

In die am EULAR vorgestellte AARIA-Studie aus Erlangen (D) wurden 98 ACPA-positive Personen mit RA-Vorstufe eingeschlossen (3). Sie litten unter Gelenkschmerzen und subklinischen Entzündungen im Hand-MRT. Während eine Hälfte der Teilnehmer über einen begrenzten Zeitraum von sechs Monaten mit Abatacept (125 mg) behandelt wurde, erhielt die andere Hälfte Plazebo. In den Folgejahren wurden alle Patienten regelmässig kontrolliert. Tatsächlich konnte bereits nach einem halben Jahr ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausbruchs der RA zwischen der Interventions- und Plazebogruppe beobachtet werden. Bemerkenswerterweise hielt dieser Effekt gut fünf Jahre an, obwohl in diesem Zeitraum nicht mehr behandelt worden war. Damit scheint es, dass auch Patienten mit erweitertem Serotyp (IgG ACPA, IgA ACPA, Anti-carbamyliertes-Protein-Antikörper, Anti-acetyliertes-Protein-Antikörper, RF) von einer Therapie mit Abatacept profitieren können. Beispielsweise lag bei Patienten mit hohem IgG-ACPA-Spiegel die kumulative RA-Ausbruchsrates nach zwei Jahren unter Behandlung mit Abatacept bei 27%, wohingegen sie unter Plazebo bei 49% lag (nach vier Jahren: 59 vs. 69%).

ACPA-negative Prä-Patienten profitieren von MTX-Behandlung

In der niederländischen Studie TREAT EARLIER wollte man nicht mit einem Biologikum, sondern mit Methotrexat (MTX) eine mögliche RA-Ausbruchsverzögerung untersuchen (4). Die Teilnehmer litten unter verdächtigen Arthralgien und sub-

klinischen Gelenkentzündungen, wobei sowohl ACPA-positive als auch ACPA-negative Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Sie erhielten über ein Jahr entweder MTX (zu Beginn 10 mg/Woche, später bis zu 25 mg/Woche) oder Placebo und wurden anschliessend über fünf Jahre nachbeobachtet. Das Ergebnis ist bemerkenswert: Mit MTX behandelte ACPA-positive Patienten entwickelten bereits kurz nach Ende der einjährigen Therapie ähnlich häufig eine rheumatoide Arthritis wie mit Placebo behandelte. MTX war bei ihnen nicht in der Lage, einen RA-Ausbruch zu verhindern. Hingegen zeigten ACPA-negative Patienten ein ganz anderes Bild. Während in der Placebogruppe im fünfjährigen Follow-up eine deutliche Zunahme neuer RA-Patienten zu beobachten war, zeigten die MTX-Behandelten stabil über fünf Jahre sehr wenige RA-Ausbrüche. Mit anderen Worten: Der Ausbruch der RA wurde bei ACPA-negativen Patienten (und nur bei ihnen) durch eine einjährige präventive MTX-Behandlung nahezu verhindert.

Letztlich keine «echte» Prävention?

Prof. Annette H.M. van der Helm-van Mil war dagegen nicht davon überzeugt, dass RA-Risikopatienten schon präventiv behandelt werden sollten. Dabei spreche sie nicht über frühe RA, sondern über die RA-Vorstufen und ACPA-positive Patienten. So hätte in einer Studie die Behandlung von ACPA-positiven Patienten (plus Rheumafaktor, ohne RA) mit Rituximab keinen nachhaltigen Effekt erzielt (5). Allerdings waren die Teilnehmer nur mit einer einzigen Dosis des Antikörpers (1000 mg) behandelt worden. Dies führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten, über zwei Jahre anhaltenden Verzögerung des Risikos für einen RA-Ausbruch. Präventionsstudien mit Atorvastatin oder Hydrochloroquin zeigten hingegen bei RA-Patienten keinerlei Effekt, berichtete die Spezialistin. Auch die TREAT-EARLIER-Studie, an der Prof. van der Helm-van Mil und ihre Arbeitsgruppe massgeblich selbst beteiligt waren, hätte letztlich keine dauerhaft präventiven Resultate erbracht, so die Rheumatologin (4). Die Beteiligten waren über ein Jahr entweder mit MTX oder Placebo behandelt worden und wiesen nach 16 Monaten wieder nahezu identische RA-Raten auf. Auch die geringeren physischen Einschränkungen unter MTX waren nach zwei Jahren wieder verschwunden, und überhaupt gebe es sechs klinische Studien, die zeigen, dass MTX zur RA-Prävention ungeeignet sei. Und Abatacept? Die durch eine einjährige Abatacept-Behandlung in der APIPPRA-Studie festgestellten Vorteile hinsichtlich der RA-Inzidenzen hielten über drei bis vier Jahre an, «aber letztlich haben wir die RA in der ACPA-positiven Population nicht verhindert», sagte die Expertin. Zwar hätten sich in der AARIA-Studie schöne und signifikante Unterschiede hinsichtlich des RA-Risikos zwischen den mit Abatacept Behandelten und der Placebogruppe aufgetan, nach fünf Jahren sei dieser Effekt aber ebenfalls dahin gewesen (3).

Wie umgehen mit Hochrisikopatienten?

Prof. Rech machte noch einmal auf die aktuelle EULAR-Risikostratifikation von RA-Patienten aufmerksam (6). Demnach

gebe es – basierend auf klinischen und serologischen Tests – in der Bevölkerung drei Risikogruppen für die Entwicklung einer RA: 81% der Bevölkerung besitzen ein geringes Risiko (<25%), 11% ein mittleres Risiko (25–75%) und 1,6% ein hohes Risiko (≥ 75%). Würde man noch ein gutes bildgebendes Verfahren hinzunehmen, hätten sogar 4,2% der Bevölkerung ein hohes Risiko. «Und auf diese Hochrisikopopulation sollten wir ein Auge haben», so der Spezialist. Vor allem bei ihnen solle man, noch bevor es zu Gelenkschäden kommt, mit einer Therapie beginnen. Wie sollte denn eine solche Hochrisikogruppe identifiziert werden, wenn man es heute noch nicht einmal schaffen kann, einen erheblichen Teil der Patienten nach Ausbruch ihrer rheumatoiden Arthritis zeitnah zu behandeln, wollte Prof. van der Helm-van Mil wissen. Es sei sinnvoller, die Energie und das Geld in die schnellere Identifizierung dieser Patienten zu stecken.

Sollten Hochrisikopatienten nun präventiv mit DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) behandelt werden? Diese Frage beantwortete das zahlreich anwesende Publikum zu Beginn der Session per Voting zu 57% mit «Ja» und zu 43% mit «Nein». Mit der gleichen Frage konfrontiert votierte zum Ende der Veranstaltung – zur Überraschung vieler – das Publikum zu 39% mit «Ja» und zu 61% mit «Nein». Diese Diskussion ist noch lange nicht beendet. □

Klaus Duffner

Referenzen:

1. Cope AP et al.: Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. *Lancet*. 2024;403(10429):838-849. doi:10.1016/S0140-6736(23)02649-1
2. Cope AP et al.: Abatacept in individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: results from the arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept long term outcomes (ALTO) study. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):4-5. EULAR 2025, OP0004.
3. Tascilar K et al.: Long-term prevention of RA in high-risk individuals after a 6-month placebo-controlled intervention with abatacept – the AARIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):261-262. EULAR 2025, OP0325.
4. Dumoulin QA et al.: Long-term sustainability of methotrexate intervention in anticitrullinated protein antibody-positive and autoantibody-negative arthralgia patients at increased risk for rheumatoid arthritis on disease development and disease burden; 5 year results from the TREAT EARLIER trial. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):260-261. EULAR 2025, OP0324.
5. Gerlag DM et al.: Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):179-185. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212763
6. van Steenberg HW et al.: EULAR/ACR risk stratification criteria for development of rheumatoid arthritis in the risk stage of arthralgia. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(9):1445-1457. doi:10.1016/j.ard.2025.01.021