

ACPA-Antikörper als prognostische Marker bei rheumatoider Arthritis

Seropositive Patienten profitieren von Kombitherapie

Die Bestimmung von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) gibt wichtige prognostische Hinweise. Während allgemein solche Autoantikörper auf eine raschere Krankheitsprogression hindeuten, sind sie andererseits ein Marker für die Wirksamkeit bestimmter Biologika. Prof. Tom Huizinga aus Leiden (Niederlande) stellte am EULAR 2016 in London neue Studien zum Thema vor.

Citrullinierung ...

... ist die enzymatische Umwandlung der in Proteinen und Peptiden vorkommenden Aminosäure Arginin in die Aminosäure Citrullin. Durch diese Modifikation wird die dreidimensionale Konformation der betroffenen Peptidketten verändert, und das Immunsystem betrachtet das veränderte Protein oder Peptid als «fremd». Dies kann zur Produktion von Autoantikörpern führen. AZ4

Bei der Mehrheit der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) treten zum Teil schon Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung sogenannte «Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine» (ACPA) auf. Forscher vermuten, dass die beim programmierten Zelltod entstehenden Zellreste in den Gelenken nicht vollständig abtransportiert werden, wodurch es zu einem Überschuss an solchen citrullinierten Proteinen kommen könnte. Die Folge ist eine auf solchen Autoantikörpern basierende Immunantwort. Die Bestimmung der ACPA ist daher von grosser Bedeutung für die Früherkennung und Differenzierung der RA.

Autoantikörper als Marker für stärkere Progression ...

ACPA kommen in verschiedenen Sub- bzw. Isotypen vor. Das gleichzeitige Auftreten von mehr als fünf Subtypen ist dabei – schon zu Beginn der Erkrankung – mit einer deutlich stärkeren radiografischen RA-Progression verbunden als bei vier oder weniger ACPA-Typen oder gar ACPA-Negativität ($p < 0,05$). «Aus diesem Grunde sollten solche Isotypen ernst genommen werden», erklärte Huizinga bei einem Satellitensymposium der Firma BMS. Auch die kardiovaskuläre Mortalitätsrate bei früher RA ist bei Autoantikörper-Positivität signifikant erhöht (1).

... und bessere Biologikawirksamkeit

Auf der anderen Seite ist das Vorhandensein solcher Autoantikörper mit einer besseren Wirksamkeit bestimmter Biologika verbunden. So wurde in einer Gruppe von 556 RA-Betroffenen festgestellt, dass anti-CCP-positive Patienten deutlich besser auf eine initiale Behandlung mit dem T-Zell-Hemmer Abatacept ansprachen und höhere Remissionsraten aufwiesen als anti-CCP-negative Patienten. Wenn indes initial mit TNF-Inhibitoren behandelt wurde, konnte ein solcher Unterschied nicht festgestellt werden (2). «Der Wirkungsmechanismus der Substanz reflektiert damit klar den klinischen Outcome», sagte der niederländische Rheumatologe. Auch beim Anti-CD20-Antikörper Rituximab ist laut der CERERRA-Beobachtungsstudie der Behandlungserfolg signifikant höher, wenn die RA-Patienten zu Beginn der Behandlung auf Anti-CCP-Antikörper bzw. Rheumafaktoren positiv getestet wurden (3). Dieses Ergebnis konnte in einer Metaanalyse (jedoch nicht uneingeschränkt im deutschen RABBIT-Register) bestätigt werden – interessanterweise

vor allem bei solchen Patienten, die zuvor erfolglos mit TNF-Antikörpern behandelt worden waren (4, 5). Auch die Retentionsrate ist bei seropositiven RA-Patienten unter einer Abataceptbehandlung etwas höher als bei seronegativen (6).

Gute Prognose: Kombinationstherapie plus Seropositivität

Interessanterweise ist die Korrelation von Seropositivität und Therapie am stärksten, wenn mit einer Kombination von Biologikum mit Methotrexat behandelt wurde. So zeigten sich in einer niederländischen Studie die Remissionsraten (DAS28, CDAI, SDAI; Boolean) bei Vorhandensein von Autoantikörpern (Aanti-CCP2-IgM) vor allem dann signifikant höher, wenn mit einer Kombination von Abatacept plus Methotrexat behandelt wurde (7). Bei der Behandlung mit den jeweiligen Monotherapien waren zwischen seropositiven und seronegativen Patienten keine Wirksamkeitsunterschiede festzustellen. Am besten schnitten jedoch solche Patienten ab, die zwar ursprünglich seropositiv waren, bei denen jedoch nach der 12-monatigen Behandlung mit dem T-Zell-Hemmer die Autoantikörper verschwunden waren. So erreichten «Serokonverter» unter Kombinationstherapie eine Remissionsrate von 61,5 Prozent, während Patienten, die seropositiv blieben, nur zu 41,2 Prozent in Remission gingen. Dies sei ein beeindruckender Unterschied, so Huizinga.

Klaus Duffner

Referenzen:

1. Ajeganova S et al.: Ann Rheum Dis 2016; doi:10.1136/annrheumdis-2015-208870.
2. Harrold LR et al.: Ann Rheum Dis 2016;75 (Suppl2): 505 (EULAR 2016).
3. Chatzidionysiou K et al.: Ann Rheum Dis 2012; 70: 1575–1580.
4. Strangfeld A et al.: Arthritis Rheum 2009; 60 (Suppl 10): 1695.
5. Isaacs JD et al.: Ann Rheum Dis 2013; 72: 329–336.
6. Gottenberg JE et al.: Arthritis Rheum 2016; (in Druck).
7. Huizinga TWJ et al.: Ann Rheum Dis 2015; 74 (Suppl2): 234 (EULAR 2016).

Quelle: Satellitensymposium «Targeting unmet needs of antibody-driven inflammatory diseases: focus on seropositive rheumatoid arthritis» (Veranstalter: BMS) beim Jahreskongress der European League Against Rheumatism (EULAR), 9. Juni 2016 in London.