

# Präzisionsmedizin hält Einzug in die Behandlung der Kollagenosen

## Mehrere interessante Biomarker identifiziert

**Biomarker spielen zur Auswahl einer zielgerichteten Therapie oder zur Abschätzung der Prognose eine zunehmend grosse Rolle. Die Bestimmung von hochsensitivem Troponin bei Patienten mit Lupus erythematodes scheint Rückschlüsse auf deren kardiovaskuläres Risiko zuzulassen.**

Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE), die keine Anzeichen einer kardiovaskulären Erkrankung aufweisen, aber erhöhte hochsensitive Troponin-T-Werte (HS-cTnT) in ihrem Blut haben, sind besonders von einer kardiovaskulären Komorbidität bedroht: Dies zeigen die Resultate einer Studie, die beim EULAR vorgestellt wurde (1). Dass Lupuspatienten ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen als ein gesundes Kollektiv im selben Alter, ist bereits seit Längerem bekannt (2). Da aufgrund der verbesserten Therapie Lupuspatienten heute eine höhere Lebenserwartung aufweisen als früher, wird die Komorbidität im kardiovaskulären Bereich zum echten Problem und ist häufig für deren Morbidität und

Mortalität verantwortlich. Allerdings kann das kardiovaskuläre Risiko der Betroffenen mit den gängigen Scores, die von Kardiologen angesetzt werden, wie dem Framingham Score nur unzureichend abgeschätzt werden, da er ihr Risiko unterschätzt. «Unsere Studienergebnisse ermöglichen, dass mit einem einfach im Blut zu bestimmenden Biomarker künftig das kardiovaskuläre Risiko der Lupuspatienten besser beurteilt werden kann», erklärte Studienerstautor Dr. Karim Sacre, Bichat Hospital, Paris (F). Wie Sacre ausführte, könne somit zum Beispiel bei Patienten mit höherem Risiko verstärkt eine Primärprävention, etwa durch Senkung der Lipidwerte, betrieben werden.

## Zeigt her eure Nägel

Nicht nur Biomarker, sondern auch die Videokapillaroskopie der Nagelgefäße kann die frühe Diagnose einer systemischen Sklerose erleichtern (7). Eine grosse Studie zeigte, dass Patienten, die die Kriterien einer «sehr frühen Diagnose der systemischen Sklerose (VEDOSS)» erfüllen, typische Erscheinungsformen eines frühen Sklerosemusters aufweisen, wenn sie mit der Videokapillaroskopie untersucht werden. Dieses Verfahren ist nicht invasiv, preisgünstig und erlaubt eine reproduzierbare Darstellung von strukturellen Veränderungen der peripheren Mikrozirkulation. Es handelt sich dabei um ein Mikroskop mit Vergrößerungslinse, das mit einer digitalen Videokamera gekoppelt ist. Deren Bilder werden von einer spezifischen Software analysiert, die eine genaue Messung der Kapillaren erlaubt sowie die Bestimmung der Dichte. Charakteristische frühe Muster einer systemischen Sklerose sind Riesenkapillaren und Hämorrhagien. Daher sind ein Verlust der Kapillaren, eine Desorganisation der Gefässarchitektur und die Anwesenheit von abnormal geformten Kapillaren klare Hinweise auf eine fortgeschrittene mikrovaskuläre Schädigung einer systemischen Sklerose, die Untersuchungen zufolge auch mit einer Organbeteiligung assoziiert ist. «Da der systemischen Sklerose üblicherweise ein Raynaud-Phänomen vorausgeht, ist dies eine ideale Gelegenheit um solche Schäden der Mikrozirkulation anhand der Videokapillaroskopie festzustellen», sagte Studienautor Prof. Vanessa Smith, Ghent Universität Hospital, Ghent (B).

## Signifikant höheres Risiko für atherosklerotische Plaques

Insgesamt konnten bei 23 von 63 (36,5%) Lupuspatienten Anzeichen von atherosklerotischen Plaques in der Karotis nachgewiesen werden, jedoch nur bei 2 von 18 Kontrollpatienten (11,1%). Kein einziger dieser Patienten hatte klinische Anzeichen einer kardiovaskulären Erkrankung, alle hatten dem Framingham-Score zufolge ein niedriges Risiko. Lediglich das Lebensalter ( $p = 0,006$ ) und die Krankheitsaktivität des Lupus ( $p = 0,017$ ) waren unabhängig mit der Anwesenheit von Plaques assoziiert. In dieser Studie zeigte sich der Vorhersagewert von HS-cTnT: Bei 87 Prozent der Lupus-Patienten mit sonografisch nachweisbaren Plaques in der Carotis waren die Troponinwerte erhöht. Lediglich 42,5 Prozent der Lupuspatienten ohne Plaques hatten nachweisbare Konzentrationen von HS-cTnT ( $p < 0,001$ ). Umgekehrt hatten 54,5 Prozent der Lupus-Patienten mit nachweisbarem HS-cTnT, aber nur 11,5 Prozent mit nicht nachweisbarem HS-cTnT Plaques in der Karotis ( $p < 0,001$ ). «Bevor wir diesen Biomarker in die klinische Praxis einführen, sollten wir jedoch unsere Ergebnisse an einer grösseren Patientenkohorte mit einer längeren Nachbeobachtungszeit überprüfen. Zudem wäre wünschenswert, nicht nur den Zusammenhang zwischen Troponin und atherosklerotischen Plaques an der Carotis zu untersuchen, sondern auch einen Zusammenhang mit kardiovaskulären Endpunkten herzustellen», schloss Sacre.



## Take Home Messages

- Das kardiovaskuläre Risiko von Lupuspatienten wird mit gängigen Scores wie dem Framingham-Score unterschätzt.
- Die Bestimmung der Konzentration von hochsensitivem Troponin erlaubt Rückschlüsse auf das kardiovaskuläre Risiko von Lupus-Patienten.
- Mit den beiden Markern Folatrezeptor ss und Integrin  $\alpha_{vss3}$  kann die Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit systemischer Sklerose früher gestellt werden.
- Zudem kann mit ihnen zwischen Inflammation und Fibrose differenziert werden.
- Eine Videokapillaroskopie der Nagelgefäße erlaubt die Detektion früher Gefässanomalitäten, wie sie typisch für eine systemische Sklerose sind.

## Marker zur Differenzierung von Entzündung und Fibrose

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist die häufigste Todesursache von Patienten mit systemischer Sklerose. Sie tritt häufig bereits früh im Krankheitsverlauf auf. Wenn sich Symptome bemerkbar machen, sind bereits morphologische und funktionelle Veränderungen nachweisbar. Daher wäre ein Marker, mit dem auf die Krankheitsaktivität geschlossen werden kann, gerade bei der ILD von grosser Bedeutung. «Unsere Studienergebnisse zeigen, dass die Visualisierung der ILD mit radioaktiv markierten Tracern möglich ist, die gezielt eine Entzündung und/oder Fibrose aufspüren können. So könnte es vermutlich erstmals bei der Systemisklerose möglich sein, Patienten zielgerichtet zu versorgen», erklärte J. Schniering, Medizinstudentin, Abteilung für Rheumatologie im Universitätsklinikum Zürich. Idealerweise kann es mit so einem Biomarker gelingen, früher eine ILD-Diagnose zu stellen und Patienten eher einer Behandlung zuzuführen.

Die Forscher stellten fest, dass Folatrezeptor ss, ein Marker, der ausschliesslich auf aktivierten Makrophagen exprimiert wird, und Integrin  $\alpha_{vss3}$ , ein Marker, der auf einer Vielzahl von Immunzellen und Myofibroblasten exprimiert wird, sowohl auf der Protein- als auch auf der mRNA-Ebene in Lungen von Patienten mit ILD vermehrt exprimiert werden. Zudem konnten ähnliche Anstiege dieser Marker im murinen Modell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose nachgewiesen werden. Im Mausmodell wurde Folatrezeptor ss in den inflammatorischen Stadien hochreguliert, wobei eine höhere Integrin- $\alpha_{vss3}$ -Expression sowohl bei den inflammatorischen als auch den fibrotischen Stadien der Lungenerkrankung nachweisbar waren. Die Forscher konnten zudem zwischen Lungenentzündung und Fibrose unterscheiden, da es hier zu Veränderungen von Folatrezeptor ss und Integrin  $\alpha_{vss3}$  auf der Gewebeebene kommt. Bisher stehen nur unspezifische Nachweismethoden zur Verfügung, anhand derer nicht zwischen Fibrose und Entzündung unterschieden werden kann. «Der Einsatz solcher Marker könnte den ersten Schritt in Richtung Präzisionsmedizin bei Patienten mit systemischer Sklerose darstellen», schloss Schniering.

Auch eine weitere Untersuchung aus dem Universitätsklinikum Zürich erforschte die Eignung eines Markers für die frühe Diagnose einer ILD im Rahmen einer systemischen Sklerose (6). Der Radiotracer  $^{99m}\text{Tc}$ -rhAnnexin V-128 hat spezifisch ein Schlüsselmolekül der frühen Apoptose zum Ziel. Prozesse des programmierten Zelltods (Apoptose) sind der erste Schritt bei der Ausbildung einer ILD. Im Tiermodell der bleomycininduzierten Lungenfibrose ging die Apoptose von epithelialen und endothelialen Zellen der Entwicklung einer Pneumonie und Fibrose voraus. Der Marker könnte vielversprechend bei der Detektion dieser frühesten Veränderung sein, allerdings ist die Sensitivität bei der In-vivo-Bildgebung noch verbesserungsbedürftig, so die Autoren.

*Susanne Kammerer*

Referenzen unter [www.rosenfluh.ch](http://www.rosenfluh.ch)

Quelle: Symposia «Biomarkers in cardiovascular rheumatology – state-of-the-art 2017» am 16.6. und «Scleroderma, myositis and related syndromes, etiology, pathogenesis» am 14.6. im Rahmen des EULAR 2017 in Madrid.

**Referenzen:**

1. Divard G et al.: High sensitivity cardiac troponin T is a biomarker for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional controlled study. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0319.
2. Manzi S et al.: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 408–415.
3. Zeller CB, Appenzeller S: Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: The Role of Traditional and Lupus Related Risk Factors. *Current Cardiology Reviews* 2008; 4: 116–122.
4. Esdaile JM et al.: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–2337.
5. Schniering J et al.: Molecular targeted imaging biomarkers for personalized medicine strategies in systemic sclerosis related interstitial lung disease. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0083.
6. Guo L et al.: 99mTc-Rhannexin V-128 as a novel early diagnostic marker for interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. EULAR 2017; Madrid: Abstract FRIO358.
7. Cutolo M et al.: on behalf of EUSTAR coworkers: Preliminary analysis of nailfold capillaroscopy in the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): the CAPI-VEDOSS experience. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0035.