

Therapieentscheid auch von prognostischen Faktoren abhängig machen

Rheumatoide Arthritis, Kostimulation und Autoantikörper

Nach wie vor ist es nicht möglich, evidenzbasiert zu prognostizieren, welcher individuelle Patient auf welches Biologikum besser oder schlechter ansprechen wird. Eine Fülle von Post-hoc-Analysen klinischer Studien liefert in dieser Frage jedoch erste hypothesengenerierende Hinweise.

Gemäss den aktuellen Leitlinien der europäischen Rheumatologengesellschaft EULAR und des amerikanischen College of Rheumatology (ACR) sollen bei rheumatoider Arthritis (RA) Therapieentscheidungen nicht allein aufgrund der Krankheitsaktivität, sondern auch anhand «prognostischer Faktoren» getroffen werden. Dazu gehören neben positivem Rheumafaktor auch Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine, kurz ACPA genannt (1). Die Citrullinierung von Proteinen erfolgt enzymatisch durch die Desaminierung der Aminosäure Arginin zur Aminosäure Citrullin und ist grundsätzlich ein physiologischer, aber mit Entzündung assoziierter Prozess. Nicht physiologisch ist hingegen die Bildung von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide/Proteine. Offenbar werden bei manchen Individuen citrullinierte Peptide vom Immunsystem als körperfremd angesehen, von Makrophagen phagozytiert und den T-Lymphozyten präsentiert. In der Folge regen T-Zellen die B-Zellen zur Produktion von IgG-Antikörpern an. Für jeden einzelnen Kommunikationsschritt zwischen den verschiedenen Immunzellen ist neben der Präsentation des eigentlichen Signals auch eine Kostimulation über ein weiteres Paar von Ligand und Rezeptor erforderlich. Wieso diese Prozesse bei manchen Menschen in Gang gesetzt werden und bei anderen nicht, ist Gegenstand intensiver Forschung.

ACPA: Marker und Risikofaktor bei RA

ACPA gelten als hochspezifische Marker der rheumatoiden Arthritis. Und sie gelten insbesondere dann als Risikofaktor, wenn im Plasma hohe Titer vorliegen. Laut Studiendaten sind 40,5 Prozent der RA-Patienten bei Beginn der Symptome ACPA-positiv. Bei manchen Betroffenen konnten schon mehr als zehn Jahre vor Ausbruch einer RA ACPA nachgewiesen werden (2). Bei bestehender RA sind ACPA Prädiktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf und unter anderem mit dem vermehrten Auftreten von Knochenerosionen assoziiert (3), da ACPA die Neogenese von Osteoklasten fördern. Patienten, die bei der RA-Diagnose sowohl ACPA- als auch rheumafaktorpositiv sind, haben ein höheres Risiko zu versterben (4).

Autoantikörper zur Therapieplanung nutzen

In Zukunft könnten Autoantikörper auch zur Planung der Therapie herangezogen werden. Prof. Tom Huizinga von der Universität Leiden (NL) wies in diesem Zusammenhang auf den Wirkmechanismus von Abatacept hin, das in die Costimulation von T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen (APC) eingreift. Abatacept ist ein

Fusionsprotein aus dem Fc-Teil von humanem IgG1 und der extrazellulären Domäne von humanem CTLA-4. Durch die CTLA-4-Domäne kann Abatacept an CD80 und CD86 von APC binden. Abatacept erwies sich in der direkten Vergleichsstudie AMPLE gegenüber dem Anti-TNF-Biologikum Adalimumab als gleichwertig hinsichtlich der Wirksamkeit (5). Interessante zusätzliche Informationen liefert jedoch, so Huizinga, eine Post-hoc-Analyse von AMPLE, die bei Patienten mit hohem ACPA-Titer überlegene Wirksamkeit von Abatacept zeigt. Diese Patienten sprachen besser auf Abatacept an als Patienten mit niedrigerem ACPA-Titer. Dieser Vorteil konnte nicht nur hinsichtlich des DAS28-CRP-Ansprechens, sondern auch in Bezug auf die Lebensqualität beobachtet werden (6). Huizinga: «Natürlich sind das Post-hoc-Daten, die letztlich nur hypothesengenerierend sein können, aber sie legen nahe, dass Abatacept für diese Patienten die bessere Wahl sein könnte.»

Post-hoc-Analysen der AMPLE-Studie geben Hinweise

Im Rahmen des EULAR Kongresses 2017 in Madrid wurde auch eine weitere Post-hoc-Analyse von AMPLE präsentiert. Ausgewertet wurden dabei Patienten, die nach maximal sechs Monaten Krankheitsdauer in die Studie eingeschlossen wurden, ACPA-positiv waren und bei Einschluss mindestens eine Knochenerosion zeigten. Die Auswertung ergab bei Patienten, auf die alle diese Kriterien zutrafen, einen deutlichen Trend zu einem besseren Ansprechen auf Abatacept. War auch nur eines der drei Kriterien nicht erfüllt, wurden keine Unterschiede zwischen den Therapien registriert (7). Nicht zuletzt unterstrich Huizinga, dass sich der ACPA-Status von RA-Patienten unter Therapie verändern könne. Auch dazu wurden im Rahmen des diesjährigen EULAR Daten präsentiert. Sie stammen aus einer Post-hoc-Analyse der Studie AGREE, die Abatacept plus Methotrexat mit Placebo plus Methotrexat in einem Kollektiv MTX-naiver RA-Patienten verglich. Die aktuelle Auswertung zeigte nun, dass im Abatacept-Arm mehr Patienten ACPA- und Rheumafaktornegativ wurden und dass ein negativer ACPA-Status mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert war (8).

Reno Barth

Quelle: «Role of co-stimulation in adaptive immunity and autoimmune diseases», Satellitensymposium, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb, im Rahmen des EULAR 2017, am 15. Juni in Madrid.

Referenzen unter www.rosenfluh.ch

Referenzen:

1. Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960–977.
2. Nielen MM et al.: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 380–386.
3. van der Helm-van Mil AH et al.: Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; (5): R949–958.
4. Humphreys JH et al.: Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(6): 483.
5. Schiff M et al.: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 86–94.
6. Sokolove J et al.: Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 709–714.
7. Fleischmann R et al.: Efficacy of abatacept versus adalimumab in patients with seropositive, erosive early RA: analysis of a randomized controlled clinical trial (AMPLE). EULAR 2017, Madrid: Abstract SAT0041.
8. Jansen D et al.: Association between conversion to ACPA/RF seronegative status and clinical outcomes following treatment with abatacept in combination with methotrexate compared with methotrexate alone in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic indicators. EULAR 2017, Madrid: Abstract FRI0219.