

Früherkennung der rheumatoiden Arthritis

Auf der Suche nach Biomarkern und Prädiktoren

Unter Rheumatologen besteht Konsens, dass eine möglichst frühe Behandlung der rheumatoiden Arthritis Schäden an Gelenken verhindert und die Chancen auf Remission verbessert. Gegenwärtig wird nicht nur versucht, RA-Patienten frühzeitig zu erkennen, sondern auch Risikopersonen vor Ausbruch einer RA zu identifizieren. Welche klinischen Konsequenzen das hätte, ist allerdings noch unklar.

Die rheumatoide Arthritis (RA) verläuft in mehreren Stadien, von denen erst das letzte nach aktueller Datenlage die Diagnose einer RA erlaubt. «Der Patient entwickelt zunächst symptomlose systemische Autoimmunität. Dann kommen Symptome hinzu, wobei es sich nicht zwingend um Arthritis handeln muss. Schliesslich tritt in einzelnen Gelenken Arthritis auf, wobei die Klassifikationskriterien einer RA noch nicht erfüllt sein müssen», erklärte Prof. Karim Raza aus Birmingham (GB) und unterstrich, dass die Betroffenen während dieser Entwicklung auch in unterschiedliche Richtungen «abbiegen» könnten. Aus einer frühen Arthritis können auch andere Arthritiden als eine RA werden. Auch eine vollkommene Rückbildung ist in diesem Krankheitsstadium noch möglich (1).

Leider werden die meisten Betroffenen erst im Stadium einer voll entwickelten RA beim Rheumatologen vorstellig. Und selbst wenn Patienten früher identifiziert werden, ist angesichts der heute verfügbaren Daten nicht klar, wie sie optimal behandelt werden können. Niederländische Kohortendaten zeigen, dass zumindest die Klassifikationskriterien besser werden. Patienten, die die alten EULAR-Kriterien aus dem Jahr 1987 nicht erfüllten und später eine RA entwickelten, wären mit den neuen Kriterien aus dem Jahr 2010 zu mehr als 90 Prozent bereits früher als RA-Patienten klassifiziert worden – vorausgesetzt, dass sie positive ACPA- oder Rheumafaktor-Titer aufwiesen. Wesentlich schlechter ist der Prä-

diktionswert der Kriterien bei seronegativen Patienten. Nur bei rund der Hälfte der mit den Kriterien von 1987 verfehlten Patienten brachten die neuen Kriterien eine korrekte Diagnose einer frühen RA (2).

Möglicherweise könnten also zusätzliche Antikörperklassen die Zuverlässigkeit der Diagnosen verbessern. Bislang hätten diese Versuche allerdings, so Raza, nicht zum Erfolg geführt. Dafür konnten in Studien Hinweise gefunden werden, dass bei Patienten mit undifferenzierter Arthritis das Ausmass der Tenosynovitis Schlüsse auf das Risiko der Entwicklung einer RA zulässt (3).

EULAR erarbeitet Katalog von Frühsymptomen

Geht man in der Entwicklung der RA noch weiter zurück – also bis zum Stadium vor Auftreten einer unklassifizierten Arthritis –, wird die Identifikation von Risikopatienten noch schwieriger. Denn der Arthritis gehen häufig Beschwerden voraus, die laut EULAR-Definition als «klinisch suspekter Arthralgien» bezeichnet werden (4). Allerdings unterstreicht Raza, dass sich die aktuelle EULAR-Definition als unbrauchbar für den klinischen Routineeinsatz erwiesen habe und daher nur für die Auswahl homogener Patientenpopulationen in Studien eingesetzt werden sollte. Die EULAR arbeitet nun im Rahmen einer neuen Initiative an der Erstellung eines Katalogs von Frühsymptomen der RA, der in Verbindung mit einem Fragebogen für die Identifikation von Risikopatienten genutzt werden kann. Dieser Fragebogen wurde kürzlich publiziert (5). In einer Studie erwies sich der Nachweis von ACPA und/oder Rheumafaktor bei Personen mit Arthralgien ohne Arthritis nach Ansicht der Autoren als nur mässig für die Prädiktion des RA-Risikos geeignet (6).

EULAR erarbeitet Katalog von Frühsymptomen

Raza betonte allerdings, dass besonders ACPA auch in dieser Patientengruppe mit einem deutlich erhöhten RA-Risiko assoziiert seien, und vermutete, dass die Autoren eine so vorsichtige Formulierung wählten, um Übertherapie von Betroffenen zu vermeiden. Die Bildgebung liefert auch bei Patienten, die lediglich Arthralgien angeben, wertvolle Information. So zeigte eine niederländische Studie, dass bei Fehlen von Entzündungszeichen im Ultraschall das Risiko einer Ent-

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Einer rheumatoiden Arthritis (RA) gehen meist Arthralgien und unklassifizierte Arthritis voraus.
- ▶ Auch aus einer seronegativen Arthritis kann sich eine RA entwickeln.
- ▶ Der Ultraschall liefert wertvolle Hinweise zum individuellen Risiko, eine RA zu entwickeln.
- ▶ Dominante B-Zell-Rezeptor-Klone sind ein vielversprechender Biomarker für das RA-Risiko.

wicklung von der Arthralgie zur RA minimal ist (7). Raza: «Der hohe negative Prädiktionswert ist wichtig. Wir wollen ja auch jene Patienten, die keine RA bekommen werden, frühzeitig beruhigen können.»

Dominante B-Zell-Rezeptor-Klone als neue Biomarker

Als weitere Biomarker könnten dominante B-Zell-Rezeptor-Klone (BCR) bereits in Kürze auch praktische Bedeutung erlangen. Als «dominant» werden Klone bezeichnet, wenn sie über 0,5 Prozent des gesamten Repertoires hinaus expandieren (highly expanded clones – HEC). Eine 2017 publizierte kleine Studie suchte im peripheren Blut und in der Synovia nach BCR und fand eine signifikante Korrelation von BCR im peripheren Blut mit dem Risiko der Entwicklung einer RA. Die Autoren zogen aus diesen Daten den Schluss, dass die pathologischen Klone während des Ausbruchs der RA aus der Peripherie in die Zielorgane wandern (8). Raza: «Das Interessante an diesem Ansatz ist, dass BCR als neues Tool die Prädiktion des RA-Risikos tatsächlich über die bekannten Risikomarker hinaus verbessern dürften.»

Dominante BCR-Klone könnten schon in naher Zukunft praktische Bedeutung erlangen, wie eine im Rahmen des EULAR-Kongresses 2018 präsentierte niederländische Studie zeigte, die bei 129 Personen mit hohem RA-Risiko den Prädiktionswert von BCR im peripheren Blut im Hinblick auf die Entwicklung einer RA evaluierte und zu quantifizie-

«Wir denken, dass BCR-Klone in der Praxis verwendet werden können, um Personen zu identifizieren, die eine RA entwickeln werden.»

ren versuchte. Über eine Beobachtungszeit von drei Jahren ergab die Auswertung, dass bei Personen, die in dieser Zeit eine RA entwickelten, die Zahl dominanter BCR-Klone signifikant ($p < 0,0001$) erhöht war. Die Studie ermittelte auch den für den praktischen Einsatz des Biomarkers unverzichtbaren optimalen Cut-off, der bei fünf BCR-Klonen liegt. Mit fünf und mehr dominanten BCR-Klonen wurden Patienten als «BCR-positiv» eingestuft. In der untersuchten Kohorte waren 45 Individuen BCR-positiv und 84 -negativ. Von den BCR-positiven Studienteilnehmern entwickelten 76 Prozent innerhalb von drei Jahren eine RA, im Vergleich zu lediglich 13 Prozent der BCR-negativen Personen. Damit ergab sich für BCR-positive Studienteilnehmer ein relatives Risiko von 5,8 (95%-KI: 3,2–10,3; $< 0,0001$). Weitere Auswertungen zeigten, dass auch oberhalb und unterhalb des Cut-offs das Risiko für die RA-Entwicklung mit der Zahl der dominanten

BCR-Klone korrelierte. Bei zehn oder mehr dominanten Klonen stieg der Prädiktionswert auf 94 Prozent innerhalb von drei Jahren. Nicht ein einziger Proband ohne dominante BCR-Klone entwickelte eine RA (9). «Unsere Daten sprechen für den klinischen Einsatz dieses neuen Biomarkers, der einen höheren Prädiktionswert hat als alle anderen bisher evaluierten Biomarker. Wir denken, dass BCR-Klone in der Praxis verwendet werden können, um Personen zu identifizieren, die eine RA entwickeln werden. Auf Basis dieser Daten können in Zukunft frühe Interventionen untersucht werden, die den Ausbruch der Krankheit verhindern könnten», kommentierte Studienautorin Dr. Anne Musters aus Amsterdam (NL).

Lebensstilfaktoren in der Prävention der RA

Ebenfalls intensiv beforscht werden Lebensstilfaktoren, die bei Personen mit hohem RA-Risiko oder beginnenden Symptomen die Entwicklung der Erkrankung beeinflussen. So fand eine in den USA durchgeführte Studie bei Anti-CCP-positiven Personen, dass ein höherer Gehalt von Omega-3-Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen mit einer geringeren Prävalenz von Arthritis assoziiert war. Im Follow-up über mehr als zwei Jahre zeigte sich, dass Omega-3-Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen auch mit einer geringeren Arthritisinzidenz assoziiert waren. Ob sich daraus konkrete Massnahmen, wie zum Beispiel die Supplementation von Omega-3-Fettsäuren, ergeben werden, ist derzeit unklar.

Generell ist die Evidenz zu Interventionen vor dem Ausbruch einer voll entwickelten RA gering. Allerdings betonte Raza, dass die Identifikation von Personen mit hohem Risiko auch dann vorteilhaft sei, wenn sich daraus noch keine direkten Konsequenzen ergäben. Denn nach wie vor kommen viele RA-Patienten zu spät zum Arzt und insbesondere zu spät zum Rheumatologen. Wenn Patienten um ihr Risiko wüssten und sofort reagierten, wenn zum Beispiel Gelenke anschwellten, wäre bereits viel gewonnen. In einer Studie mit Verwandten von RA-Patienten konnte auch gezeigt werden, dass das Wissen um das eigene RA-Risiko und die veränderlichen Risikofaktoren (Rauchen, Mundhygiene etc.) dazu führt, dass Risikopersonen eher ihre Lebensgewohnheiten verändern (11). Nicht zuletzt unterstrich Raza auch den Wert von Massnahmen zur Schaffung eines öffentlichen Bewusstseins für die RA und ihre Symptome. Die EULAR-Kampagne «Don't delay, connect today» leiste in diesem Sinne ausgezeichnete Arbeit. ▲

Reno Barth

Quelle: EULAR 2018, WIN (What Is New) Session: «How to diagnose rheumatoid arthritis early?» und Pressekonferenz beim Jahreskongress der European League Against Rheumatism (EULAR), 13. und 15. Juni 2018 in Amsterdam.



#ConnectToday



Weitere Infos zur Kampagne «Don't delay, connect today»:
www.rosenfuh.ch/qr/eular-18-connect-today

Referenzen:

1. Gerlag DM et al.: EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(5): 638–641.
2. Boeters DM et al.: The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(2): 170–174.
3. Sahbudin I et al.: The role of ultrasound-defined tenosynovitis and synovitis in the prediction of rheumatoid arthritis development. *Rheumatology (Oxford)* 2018 [Epub ahead of print].
4. van Steenberg HW et al.: EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 Mar; 76(3): 491–496.
5. van Beers-Tas MH et al.: Initial validation and results of the Symptoms in Persons At Risk of Rheumatoid Arthritis (SPARRA) questionnaire: a EULAR project. *RMD Open* 2018; 4(1): e000641.
6. Ten Brinck RM et al.: The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(12): 2145–2153.
7. van der Ven M et al.: Absence of ultrasound inflammation in patients presenting with arthralgia rules out the development of arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 202.
8. Tak PP et al.: Dominant B cell receptor clones in peripheral blood predict onset of arthritis in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1924–1930.
9. Musters A et al.: Dominant B cell receptor clones in peripheral blood predict onset of arthritis in individuals at risk for rheumatoid arthritis – a validation cohort. *EULAR 2018; Abstract OP0204*.
10. Gan RW et al.: The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(12): 2229–2236.
11. Sparks JA et al.: Disclosure of Personalized Rheumatoid Arthritis Risk Using Genetics, Biomarkers, and Lifestyle Factors to Motivate Health Behavior Improvements: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70(6): 823–833.