

## Rheumatoide Arthritis: Subtypen bei unbehandelten Patienten sagen Therapieerfolg voraus

Humby F et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 761–772

**Nicht alle Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sprechen auf eine Therapie mit disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) an. Obwohl verschiedene Subtypen der RA beschrieben sind, ist wenig über deren Vorhersagekraft bezüglich Klinik und Therapieansprechen bekannt. Eine aktuelle Studie zeigt, wie histopathologische und molekulare**

## Subtypen bislang unbehandelter RA den Progress und das Therapieansprechen vorhersagen können.

In die Studie wurden 144 bislang unbehandelte RA-Patienten mit Symptomen seit weniger als 12 Monaten eingeschlossen. Die Wissenschaften wollten herausfinden, ob bestimmte zelluläre und molekulare Charakteristika im noch unbehandelten Krankheitszustand den Progress der RA und deren Therapieansprechen vorhersagen können.

Die Probanden erfüllten die Diagnosekriterien des American College of Rheumatology/der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2010. Vor Beginn der Therapie mit DMARDs und/oder Kortikosteroiden, sowie 6 Monate danach, wurden Ultraschall-gesteuerte Biopsien der Synovia eines klinisch aktiven Gelenks entnommen. Die Biopsien wurden dann auf zelluläre (Immunhistologie) und molekulare (NanoString/ RNA Expression) Eigenschaften untersucht.

Außerdem wurden Ultraschallbilder der MCP- und Handgelenke auf eine Verdickung der Synovia (ST) und auf die power Doppler (PD) Aktivität untersucht und diese in EULAR-OMERACT Scores erfasst. In der Studie wurden zudem für Röntgenaufnahmen von Händen und Füßen vor und 12 Monate nach Therapiebeginn der von der Heijde modified Sharp score (SHSS) bestimmt. Des Weiteren wurden die Höhe der Serummarker sICAM1, CXCL13, IL-8 und MMP-3 gemessen.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand der Veränderung im disease activity score 28 (DAS28) bestimmt. 90 % der Patienten wurden mit Methotrexat behandelt.

66,7 % der Teilnehmer waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug 51,9 Jahre. Im Mittel hatten die Probanden seit 5,6 Monaten Symptome. 65 % hatten einen positiven Rheuma-Faktor und/oder positive anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA).

Die Studie konnte anhand der Synovial-Biopsien der bisher unbehandelten RA-Patienten 3 histopathologische und molekulare Subtypen beschreiben, nämlich den

- Lympho-myeloiden Subtyp (39% der Probanden) mit einer Prädominanz von lymphatischen Zellen (B-Zellen, T-Zellen, Plasmazellen). Der Subtyp ging im Verlauf mit den höchsten Blutsenkungsgeschwindigkeiten, den höchsten CXCL13, MMP-3, CRP, RF und ACPA Levels, der größten Anzahl geschwollener Gelenke und den höchsten DAS28- und SHSS-Scores einher.
- Diffus-myeloiden Subtyp (34% der Probanden) mit einer Prädominanz von myeloischen Zellen und wenigen B-Zellen/Plasmazellen.
- Und den pauci-immunen Subtyp (27% der Probanden) mit wenigen Immun- und zahlreichen Stromazellen. Hier zeigten sich die niedrigsten Level von Akute Phase Proteinen, RF und ACPA und eine geringere Krankheitsaktivität

Die reine Zuordnung zum histopathologischen Subtyp konnte nicht mit dem klinischen Outcome korreliert werden, jedoch die Expression bestimmter Gene. In Probanden, die gut auf die Therapie ansprachen, waren inflammatorische Signalwege abgeschwächt (untersuchte Gene u. a. CCL19, BTLA, IL21R, CXCL13, LTA, LTB). Dies traf v. a. auf die von Lymphozyten und myeloischen Zellen dominierten, nicht aber auf den pauciimmunen Subtypen zu. Dieser zeigt zwar eine geringere Krankheitsaktivität, allerdings auch ein geringeres Ansprechen auf Therapie.

Vor allem Genprodukte myeloischer Zellen scheinen für die Pathogenese und das Therapieansprechen relevant zu sein. Die der lymphatischen Zellen beeinflussen wohl die Aktivität von Osteoklasten und so den Gelenkschaden.

#### FAZIT

Schon vor Therapiebeginn bestimmen zelluläre und molekulare Eigenschaften der RA den weiteren Verlauf der Erkrankung. Besonders Gene, die für die Aktivität von myeloischen und lymphatischen Zellen relevant sind, spielen bei der Pathogenese der Erkrankung eine entscheidende Rolle und können das Ansprechen auf eine Therapie mit csDMARDs voraussagen.

Marisa Kurz M. Sc. B. A., München