

R. Voll
H. Burkhardt

Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie zur frühen rheumatoiden Arthritis – Prognostische Faktoren und Verlaufsprädiktoren

Prospective multicenter study on early rheumatoid arthritis -prognostic factors and predictors of disease progression

Zusammenfassung In Deutschland ist eine prospektive multizentrische Studie zur frühen rheumatoiden Arthritis geplant. Die Einbindung von Hausärzten, klinisch-tätigen und nie-

dergelassenen Rheumatologen, aber auch von kompetenten Grundlagenorientiert arbeitenden Forschergruppen in einer Netzwerkstruktur soll sowohl die Zusammenarbeit zwischen experimenteller und klinischer Forschung verbessern als auch der Versorgung der Rheumapatienten zugute kommen. Ziel der Studie ist die Evaluation potentieller Verlaufsprädiktoren, die in der Zukunft eine frühe Patientenstratifikation in risikoadaptierte Therapiearme verbessern sollen.

Summary The aim of a new prospective, multicenter trial on early rheumatoid arthritis is to evaluate parameters of potential relevance for the prediction of an erosive disease course. The integration of general

practitioners, rheumatologists, arthritis care units and experimental research groups in a network structure is intended to improve the cooperation between basic and clinical research as well as the treatment of the patients. The final goal is to identify new parameters that may improve an early stratification of patients into the appropriate treatment areas.

Schlüsselwörter Rheumatoide Arthritis – Frühstadien – multizentrische Studie – prognostische Faktoren

Key words Rheumatoid arthritis – early arthritis – multicenter trial – prognostic factors

Dr. med. R. Voll
Prof. Dr. med. H. Burkhardt (✉)
Medizinische Klinik III mit Poliklinik und
Institut für Klinische Immunologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-
Nürnberg
Krankenhausstr. 12
D-91054 Erlangen
Tel.: 0 9131 85-36990
FAX: 0 9131 85-36448
e-mail:
Harald.Burkhardt@med3.imed.uni-erlangen.de

Einleitung und Hintergrund

Das MedNet Rheuma hat sich im Rahmen einer kompetitiven Projektausschreibung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) als offener Verbund rheumatologisch interessierter Ärzte, Sozial- und Naturwissenschaftler etabliert. Es wird „die Zielsetzung einer substanziellen Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen experimenteller, klinischer und klinisch-evaluierter Forschung sowie der Versorgung verfolgt“ (Zitat aus dem vorläufigen Geschäftsordnungsentwurf des MedNet Rheuma). Im Rahmen dieses Netzwerkprojektes wurde u.a. eine Studie zur frühen rheumatoiden Arthritis beantragt und in positiven Gutachtervoten zur

Förderung vorgeschlagen. Diese Studie soll nachfolgend vorgestellt werden.

Die Entstehungsmechanismen der rheumatoiden Arthritis sind bis heute unbekannt. Man nimmt an, daß eine fehlgesteuerte Immunreaktion für die Pathogenese der RA wesentlich mitverantwortlich ist. Eine Vielzahl von Teilprojekten im MedNet Rheuma beschäftigt sich mit der Erforschung und Etablierung von Methoden, die potentiell zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Prognose eingesetzt werden können. Der Stellenwert dieser Methoden sowohl für das pathobiologische Verständnis der RA wie auch für klinische Entscheidungsprozesse kann jedoch nur aufgrund einer Evaluation an einem systematisch erhobenen Datensatz beurteilt werden. Es sollen insbesondere potentielle Prädiktoren un-

günstiger klinischer Verläufe mit der raschen Entwicklung irreversibler radiologisch nachweisbarer Gelenkläsionen untersucht werden. Obgleich die Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der RA bereits die prognostische Bedeutung einiger Parameter (z.B. HLA DRB1-Haplotypen, sogenanntes „shared epitope“ (7)) in Untersuchungen größerer Patientenkollektive sichern konnten, so bleibt für einige identifizierte Prädiktoren die Literaturlage uneinheitlich (z.B. CRP (8), Rheumafaktor) und insgesamt die Vorhersage des Verlaufes für den individuellen Patienten unsicher. Die Verbesserung der Prognostik bleibt daher insbesondere im Hinblick auf eine risikoadaptierte Therapieentscheidung eine Forschungsaufgabe, der sich bereits monozentrische Studien in Deutschland (z.B. Hannover (4), Leipzig (7)) und in den letzten Jahren verstärkt auch multizentrische Initiativen in einigen europäischen Ländern gewidmet haben. Der multizentrische Ansatz bietet neben dem Vorteil einer Rekrutierung größerer Patientenzahlen die Chance über die Vernetzung mit grundlagenorientierten Forschergruppen ein innovatives Potential frühzeitiger für klinische Fragestellungen nutzbar zu machen. Es ist daher das Ziel im Rahmen des MedNet Rheuma, eine prospektive multizentrische Beobachtungskohorte zur frühen rheumatoiden Arthritis zu etablieren, auf die die assoziierten Forschungsprojekte mit ihrer serologischen Analytik, zurückgreifen können. Durch die Festlegung eines gemeinsamen Studiendesigns, einer identischen klinischen und patientenseitigen Dokumentation sowie den Bezug auf identische Patienten wird damit auch ein multivarianter Abgleich verschiedener immunpathogener Faktoren untereinander sowie eine simultane Bewertung ihres Einflusses auf die Knorpeldestruktion möglich. Die Vergleichbarkeit wird erhöht durch die Beschränkung auf Patienten mit früher RA (Symptomatik ≤ 1 Jahr).

Studiendesign

Mindestens 400 Patienten mit klinischen Zeichen einer frühen RA sollen in systematischer Weise in den in Tabelle 1 aufgeführten Zentren untersucht und nachbeobachtet werden. Für die Studiendurchführung ist erwünscht, daß die bei Antragstellung beteiligten Zentren möglichst weitere niedergelassene Kollegen für die Teilnahme interessieren, da sie es sind, die in aller Regel als erste die Patienten sehen, die in die Beobachtungskohorte eingebracht werden sollen. Um Rekrutierungshindernisse abzubauen, soll der mit der Studie für diese Kollegen entstehende zeitliche Mehraufwand durch die Zahlung entsprechender Dokumentationspauschalen abgeglichen werden. Ein hoher Qualitätsstandard der Daten soll durch folgende Maßnahmen erreicht werden: Es werden Referenzlaboratorien für neue, noch nicht in die Routinediagnostik eingeführte Meßverfahren eingerich-

Tab. 1

Bei Antragstellung beteiligte Zentren:	
Bad Liebenwerda:	Rheumaklinik (Dr. Engel)
Berlin:	Charité (Prof. Burmester) Rheumaklinik Berlin-Buch (Prof. Gromnica-Ihle)
Dresden:	Krankenhaus Friedrichstadt (PD Dr. Nüsslein)
Erlangen:	Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Kalden) Rheumatologische Schwerpunktpraxis Dr. de la Camp und Dr. Wendler
Freiburg:	Universität Freiburg (Prof. Peter)
Hannover:	Medizinische Hochschule Hannover (Prof. Zeidler)
Jena:	Friedrich-Schiller-Universität (Prof. Hein)
Leipzig:	Universität Leipzig, Medizinische Klinik III (Prof. Häntzschel); Klinische Immunologie (Prof. Emmrich)
Ratingen:	Rheumaklinik Ratingen (Prof. Rau, Dr. Wassenberg)
<i>Zentral Aufgaben:</i>	
Studienleitung:	Prof. Burkhardt (Erlangen) und Prof. Burmester (Charité, Berlin)
Biometrie:	PD Dr. Zink und Dr. Listing (Forschungsbereich Epidemiologie, DRFZ, Berlin)
EDV-Unterstützung:	Prof. Schneider und PD Dr. Specker (Düsseldorf)
Röntgenbefundung:	Prof. Rau (Ratingen)

tet, die radiologische Befundung erfolgt einheitlich durch das Referenzzentrum Ratingen (Prof. Dr. R. Rau), das Studienprotokoll wird mit den anderen Kohortenstudien im MedNet Rheuma in einem separaten Querschnittsprojekt unter Leitung der Abteilung Epidemiologie des DRFZ (PD Dr. A. Zink, Dr. Listing) und des Rheumazentrums Düsseldorf (Prof. Dr. M. Schneider, PD Dr. C. Specker), das auch für die EDV-Unterstützung zuständig ist, abgestimmt.

Bei Studienaufnahme sollen die Patienten mindestens 4 ACR Kriterien (nach dem Katalog der ACR von 1987) erfüllen und zwischen 21 und 75 Jahre alt sein. Ausschlußkriterium ist das Vorliegen einer anderen entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung. Der Beobachtungszeitraum beträgt 3 Jahre. Nach Einschluß in die Studie werden die Patienten in 6monatigen Abständen fortlaufend kontrolliert und entsprechend einem noch festzulegenden standardisierten Protokoll klinisch (Anamnese, Untersuchungsbefund, Therapie) dokumentiert. Obligat werden bei jeder Untersuchung erfaßt: 28 Joint count für schmerzhafte bzw. geschwollene Gelenke, Schmerzstärke, Funktionskapazität, Morgensteifigkeit, Globalurteile über Krankheitsaktivität von Arzt und Patient, konventionelle RA-spezifische Labordiagnostik: BSG, kleines BB (Hb, Ery, Leuko, Thrombo, MCV, HbE), CRP, antinukleäre Antikörper, IgM-Rheumafaktor, IgA-Rheumafaktor. Für jeden Patienten wird die Therapie einschließlich der Zeitpunkte und Gründe für Therapiewech-

sel bzw. Wechsel in der Dosierung von Basistherapeutika oder Kortikoiden lückenlos dokumentiert.

Im Labor von PD Dr. Waßmuth (Erlangen) erfolgt eine HLA-Typisierung der Patienten. Bei Einschluß in die Studie und nach 12, 24, und 36 Monaten wird obligat eine Röntgenbefundung der Hände und Vorfüße vorgenommen. Die Beurteilung der röntgenologischen Progression der Gelenkzerstörung wird nach einem standardisierten Verfahren, das von Prof. Rau u. Mitarb. entwickelt wurde (Ratingen-Score) erfolgen (siehe Tabelle 1).

Als Hauptparameter des Outcomes sollen in dieser Studie Zeichen der röntgenologischen Progredienz bewertet, daneben aber auch weitere klinische Verlaufsparemeter sowie Angaben über direkte und indirekte Krankheitskosten erfaßt werden. Die endgültige Festlegung der Parameter und der Dokumentationsprotokolle soll im Rahmen der Aktivitäten des o.e. Querschnittsprojektes für alle Kohortenstudien im MedNet Rheuma im überregionalen Konsens mit den an der Studie Beteiligten erarbeitet werden, um neben wissenschaftlicher Stringenz auch die notwendige Akzeptanz des Dokumentationsaufwandes im Praxisalltag zu gewährleisten.

Integrierte Forschungsprojekte

An neuen phänotypischen Markern sollen im Rahmen der in Tabelle 2 aufgeführten Forschungsprojekte u. a. folgende Parameter im Längsschnitt zu den jeweiligen Kontrolluntersuchungen evaluiert werden:

- die Antikörperantwort gegen Knorpelmatrixproteine als potentiell relevante knorpelspezifische Autoantigene (z.B. Kollagene II, IX, X, XI (1, 6))
- Antikörper gegen citrullinierte Peptide (möglicherweise RA-spezifisches intrazelluläres Autoantigen, (5))
- Antikörpertiter und T-Zellreaktivitäten gegen die Synovialflüssigkeitsantigene z.B. p205 (2)
- Surrogatmarker der Knorpeldestruktion (z.B. *cartilage oligomeric protein*: COMP (3))
- Funktionelle Parameter zur in-vitro-Differenzierung von Memory T-Zellen
- Durchflußzytometrische Bestimmungen der Zytokinproduktion (γ -Interferon/IL-4-Ratio) von T-Zellen als Parameter einer Th1-Polarisierung der T-Zellantwort

Untersuchungen an Synovialmembran oder Synovialflüssigkeit können nur in einem hypothesengenerierenden Ansatz anhand kleiner Stichproben aus dem Gesamtkollektiv bei im Einzelfall gegebener Indikation zur Durchführung des invasiven Eingriffs einer Synovioskopie bzw. einer Synovektomieoperation (und daher in der Regel nur einmalig) durchgeführt werden. Das betrifft u. a.:

Tab. 2 Studienassoziierte Forschungsprojekte

-
- H. Burkhardt (Erlangen): Analyse der Antikörperantwort gegen Knorpelmatrixproteine in Frühphasen der rheumatoiden Arthritis
 - C. Berek (DRFZ Berlin): Analysen zur T-Zell-abhängigen B-Zellaktivierung im Frühstadium von rheumatoider Arthritis
 - S. Bläß u. G.R. Burmester (Charité, Berlin): T-Zell Autoreaktivitätskartierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: Antigen-Präsentationsbanken zur Analyse autoreaktiver T-Zellen
 - H. Schulze-Koops (Erlangen): T-Zell-Differenzierung als prognostischer Parameter der rheumatoiden Arthritis
 - U. Wagner (Leipzig): Untersuchung von *in vivo* expandierten T-Zell-Klonen in synovialen Reaggregationskulturen unter dem Einfluß einer TNF α -Blockade
 - S. Kühne (Leipzig): Biochemische Marker der Gelenkdestruktion als Parameter zur Risikostratifikation bei RA
 - R. Waßmuth (Erlangen): HLA-Marker und ihre Bedeutung für Genetik, Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapie der rheumatoiden Arthritis
 - H. Eibel (Freiburg): Entwicklung neuer diagnostischer Parameter und Therapieansätze durch die Analyse der Wechselwirkungen zwischen Synoviozyten und synovialen T-Zellen
 - H. Illges (Konstanz): Definition neuer diagnostischer Marker und pharmakologischer Targets durch die Analyse der Wechselwirkungen zwischen Synoviozyten und synovialen B-Zellen
-
- Untersuchung der Klonalität *in vivo* expandierter synovialer T-Zellen mittels CDR-3 Längenanalyse (Spectratyping)
 - Analysen zur T-Zell-abhängigen B-Zellaktivierung im Synovialgewebe

Materialbanken

Die Anlage von Materialbanken soll dazu dienen auch für zukünftige Forschungsentwicklungen Material aus der klinisch gut dokumentierten Kohorte rasch bereitstellen zu können. Unter Beachtung datenschutzrechtlicher Bedingungen sowie nach Genehmigung durch die lokalen Ethikkommissionen sollen Banken aus bioptisch gewonnenem Material (Synovektomiematerial, Nadelbiopsiematerial, immortalisierte Zelllinien etc.) angelegt und für entsprechende Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt werden.

DNA-Bank

Die zentrale Einrichtung einer DNA-Bank in Erlangen ist im Rahmen eines von PD Dr. Waßmuth geleiteten immunogenetischen Projektes vorgesehen. Die beteiligten Zentren verpflichten sich, für jeden Patienten, der im Rahmen der multizentrischen Studie dokumentiert wird und der zustimmt, entsprechendes Probenmaterial bei Aufnahme in die Studie an die zentrale Bank zu schicken.

Serumbanken

Von jedem im Rahmen der multizentrischen Studie dokumentierten Patienten werden, bei Eingang in die Studie und zu jeder Visite im Rahmen der regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen, Serumproben asserviert. Diese

Proben werden dann bei -70°C langfristig gelagert, um auch zukünftig für neue serologische Analyseverfahren verfügbar zu sein. Eine entsprechende Kodierung erlaubt dann auch die Verbindung mit anderen Daten (Klinik, Daten aus wissenschaftlichen Fragestellungen des Netzes).

Literatur

1. Cook AD, Rowley MJ, Mackay IR, Gough A, Emery P (1996) Antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis. Correlation with disease progression. *Arthritis Rheum* 39:1720–1727
2. Hain NAK, Stuhlmüller B, Hahn GR, Kalden JR, Deutzmann R, Burmester GR (1996) Biochemical characterization of a 205-kDa synovial protein stimulatory for T cells and reactive with rheumatoid factor containing sera. *J Immunol* 157:1773–1780
3. Mansson B, Carey D, Alini M, Ionescu M, Rosenberg LC, Poole AR, Heinegard D, Saxne T (1995) Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 95:1071–1077
4. Mau W, Raspe HH, Mersjann H (1989) Early arthritides: nosography, nosology, and diagnostic criteria. *Scand J Rheumatol (Suppl)*79:3–12
5. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ (1998) Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 101:273–281
6. Schulte S, Unger C, Mo JA, Wendler O, Bauer E, Frischholz S, von der Mark K, Kalden JR, Holmdahl R, Burkhardt H (1998) Arthritis-related B cell epitopes in collagen II are conformation-dependent and sterically privileged in accessible sites of cartilage collagen fibrils. *J Biol Chem* 273:1551–1561
7. Wagner U, Kaltenhäuser S, Sauer H, Arnold S, Seidel W, Häntzschel H, Kalden JR, Wassmuth R (1997) HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:341–351
8. Wolfe F, Sharp JT (1998) Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: A 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 41(9):1571–1582