

## HLA-DR4/DR1 "Shared Epitope"- Nachweis bei Rheumatoider Arthritis

Es ist seit längerem belegt, dass eine enge Assoziation von einigen HLA-DR-Allelen, die für sogenannte „Shared Epitope“ kodieren, mit der Rheumatoiden Arthritis besteht. Durch ein molekularbiologisches Testverfahren können direkt die spezifischen Aminosäuremotive der „Shared Epitope“ nachgewiesen und der HLA-DR-Status ermittelt werden. Dadurch wird eine detaillierte prognostische Aussage über die RA-Erkrankungswahrscheinlichkeit, den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen möglich.

### Klinische Relevanz der „Shared Epitope“ (SE)

Die Rheumatoide Arthritis hat eine Prävalenz von 1 % und ist die häufigste entzündliche Systemerkrankung der Gelenke in Deutschland. Bei schweren Fällen kann die RA innerhalb kurzer Zeit bis zur Frühinvalidität führen. Eine frühzeitige Diagnose und Prognose ist daher dringend erforderlich, um die richtige Therapie einleiten zu können und mögliche Spätschäden zu vermeiden. Es besteht eine deutliche genetische Disposition für die Rheumatoide Arthritis (RA) durch einige HLA-DR-Allele. So sind vor allem einige HLA-DR4-Subtypen sowie zusätzlich Subtypen der HLA-Allele DR1, DR10, DR11 und DR14 mit der RA assoziiert. Alle RA-assoziierten HLA-DR-Allele kodieren für die als „Shared Epitope“ (SE) bezeichneten Aminosäuremotive QKRAA, QRRAA oder RRRRAA. Bei etwa 90 % der RA-Patienten sind diese „Shared Epitope“ nachweisbar. Die Prävalenz bei Gesunden beträgt 20-30 %. Bei Vorhandensein der „Shared Epitope“ ist das Risiko, an RA zu erkranken, 5-10fach bei Trägern einer Kopie bzw. bis 30fach bei Trägern von zwei Kopien erhöht.

#### Anzahl an Shared Epitopen

0 SE  
1 SE  
2 SE

#### Relatives RA-Erkrankungsrisiko

1fach  
5-10fach  
30fach



**Gen-Dosis-Effekt**

**Abb. 1** Das Risiko, an Rheumatoidarthritis zu erkranken, nimmt mit der Anzahl an Shared-Epitope-tragenden HLA-Merkmalen deutlich zu. Zudem haben Patienten, die zwei SE-HLA-Merkmale tragen, häufiger progressivere und destruktivere Verläufe als Patienten mit nur einem oder gar keinem SE (= Gendosiseffekt)

Der Nachweis von „Shared Epitopen“ kann somit in der Frühphase die Diagnose der RA erleichtern. Das Vorhan-


densein eines „Shared Epitops“ ist aber vor allem auch ein prognostischer Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung, da eine Assoziation mit rascherer Progression und schwererem Verlauf der Gelenkerosion je nach HLA-DR-Status und „Shared Epitope“-Typ besteht. Nachgewiesen wurde auch ein Gendosis-Effekt: Patienten, die zwei der Krankheits-assoziierten „SE“-HLA-Allele tragen, leiden häufiger unter einem schwereren Krankheitsverlauf als Patienten mit nur einem oder gar keinem „SE“-HLA-Allel. Insbesondere die „Shared Epitope“ auf dem HLA-Allel DR4 sind prädiktiv für eine progressive und destruktive Verlaufsform der RA mit extraartikulären Organmanifestationen.

### Auch für die medikamentöse Therapie liefert der „Shared Epitope“-Nachweis wichtige Hinweise

Bezüglich der medikamentösen Behandlung hat sich gezeigt, dass RA-Patienten mit Shared-Epitopen häufiger auf eine Kombinationstherapie mit Methotrexat-Hydroxychloroquin-Sulfonamiden ansprechen (94 % Responder) als auf eine Methotrexat-Monotherapie (32 % Responder). Bei Patienten mit 2 SE-HLA-Allelen zeigt sich in der Regel ein besserer Behandlungserfolg nach Gabe von Etanercept (76 %) als nach Behandlung mit Methotrexat (48 %). Bei Trägerschaft von einem SE-HLA-Allel ist das Ansprechen auf Etanercept und Methotrexat mit 41 % vergleichbar.

### Indikationen

- Erkennung und Differenzierung von klinisch unklaren RA-Fällen
- Therapiewahl
- Therapieoptimierung
- Familiäre Häufung der Rheumatoid-Arthritis



Ärztlicher Befundbericht

**Molekulardiagnostik/-Genetik**  
HLA DR1/DR4-Shared Epitope-Nachweis

1. Allel:	<b>DR4</b>	<b>QKRAA</b>
2. Allel:	<b>DR1</b>	<b>QRRAA</b>

Interpretation  
Es konnte auf beiden Allelen ein Shared Epitope (SE) nachgewiesen werden, es besteht ein erhöhtes Risiko an Rheumatoidarthritis (RA) zu erkranken. Patienten, die zwei SE-positive Allele tragen, weisen einen schwereren Krankheitsverlauf auf als Patienten, die über ein oder kein SE verfügen. Bei der ermittelten Konstellation ist eine häufigere Assoziation mit extraartikulären Formen der RA beschrieben worden.

**Abb. 2** Musterbefund eines Patienten, bei dem 2 SE tragende HLA-Merkmale nachgewiesen wurden.

**Bei fachlichen Fragen zu dieser Analytik helfen Ihnen unsere Kollegen des IMD Berlin unter +49 (0)30 770 01-220 gerne weiter. Bei allen anderen Fragen wenden Sie sich bitte an die Kollegen des IMD Potsdam unter +49 (0)331 28095-0.**

### HLA-Assoziation bei der antibiotikaresistenten Verlaufsform der Lyme-Borreliose

Es ist seit längerem bekannt, dass Menschen mit HLA-DR2 oder -DR4 eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer antibiotikaresistenten Lyme-Borreliose haben (Relatives Risiko 22fach!). Neueste Untersuchungen ergaben, dass sich die HLA-DR-Assoziation nicht auf die sogenannten Shared-Epitope-tragenden HLA-DR-Allele beschränkt. Daher empfiehlt sich zur Erkennung von Risikopatienten für die Entwicklung einer therapieresistenten Verlaufsform der Borreliose die HLA-DR-Subtypisierung. Lesen Sie dazu auch unsere Diagnostik-Information Nr. 214 „Was kann die HLA-Bestimmung bei der Diagnostik und Beurteilung des Verlaufes einer Borreliose leisten?“.

### Material

2 ml EDTA-Blut

Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen. Für die genetische Untersuchung benötigen wir die Einverständniserklärung des Patienten. Das Blutentnahme- und Versandmaterial wird vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt.

### Abrechnung

Eine Abrechnung ist bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben. Die HLA-Untersuchung belastet nicht das Laborbudget.

### Literatur

- O'Dell JR et al. HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 1998;57:209
- Newton JL et al. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes and immunity* 2004;5:151
- Criswell LA et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum.* 004;50(9):2750