

## Bedeutung des HLA-DRB1\*04, \*01-Genotyps als Risikofaktor für eine therapieresistente Lyme-Arthritis

Von Andreas Gerritzen und Dietmar Wolff

Die durch *Borrelia burgdorferi* hervorgerufene Lyme-Arthritis (LA) ist ein mögliches Symptom im Stadium II oder III einer gar nicht, nicht rechtzeitig oder erfolglos therapierten Borreliose. In der Regel kann sie jedoch erfolgreich antibiotisch behandelt und ausgeheilt werden, ggf. unterstützt durch weitere antiphlogistische und antirheumatische Medikamente. Das Krankheitsbild ist eine rezidivierende Mono- oder Oligoarthritis, die hauptsächlich die großen Gelenke der unteren Extremitäten betrifft, typischerweise ein Kniegelenk. Bei bis zu 10% der betroffenen Patienten dauert die Gelenkentzündung trotz korrekter Behandlung ein Jahr oder länger an; ein solcher Verlauf wird dann als chronische Lyme-Arthritis angesehen. Sie kann im Verlauf mehrerer Jahre doch noch unter Behandlung oder spontan ausheilen, kann aber auch zu dauerhaften Gelenkschäden führen und wird dann als therapieresistente LA bezeichnet.

Die Umstände, die zu einer Chronifizierung führen, sind noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass neben einer nicht sicher nachgewiesenen Erregerpersistenz vor allem eine durch die Infektion verursachte Fehlsteuerung des Immunsystems eine wesentliche Rolle spielt. Hierbei sind genetische Faktoren von Bedeutung. So ist z. B. eine deutliche Beziehung zwischen therapieresistenter Lyme-Arthritis und bestimmten HLA-Merkmalen im Bereich der MHC-Region (Major Histocompatibility Complex) beschrieben. Betroffen sind vor allem Menschen mit den Merkmalen HLA-DRB1\*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*0101 und \*0102. Interessanterweise handelt es sich genau um die Merkmale, die auch gehäuft bei Patienten mit der rheumatoiden Arthritis, also dem klassischen Rheuma, angetroffen werden. Einer der Pioniere der Erforschung und Behandlung der Lyme-Arthritis, Allister Steere aus den USA, konnte gemeinsam mit Kollegen in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2006 nachweisen, dass Patienten, die gleichzeitig zwei der oben genannten HLA-Merkmale tragen, ein ca. 11-fach höheres Risiko einer Therapie-resistenz haben als Patienten, die keines dieser Merkmale aufweisen. Bei Trägern nur eines Risikomerkmals tritt die Therapie-resistenz immer noch bei 4,4-mal häufiger auf.

Die HLA-Merkmale der MHC-Region spielen eine zentrale Rolle bei der Antwort des menschlichen Immunsystems in der Erkennung von Selbst und Fremd. Die Eiweißstoffe der beschriebenen HLA-Risikomerkmale besitzen eine genau passende Bindungsstelle für ein Eiweiß-Gegenstück der Borrelien, nämlich ein Antigen des „Outer surface protein A, OspA“ (OspA163-175). Erfolgt eine Bindung des OspA-Antigens an Makrophagen und T-Zellen des Immunsystems, wird eine kaskadenförmige Immunreaktion eingeleitet, um die Borrelien zu bekämpfen. Es kann jedoch hierbei auch zu einer Fehlsteuerung kommen: nach der Theorie des molekularen Nachahmens (molekulares Mimikry) wird angenommen, dass im Körper eigene Proteinbestandteile (sogenannte Epitope) vorhanden sind, die den Epitopen der Borrelien-Antigene sehr ähneln. Man spricht dann von gemeinsamen oder geteilten Epitopen (englisch: shared epitopes). Ist im Rahmen einer Borrelieninfektion einmal das Immunsystem angestoßen worden, werden diese körpereigenen Antigene dann fälschlich als Borrelien-Antigene angesehen und bekämpft! Durch diese Fehlsteuerung können autoimmune Prozesse ausgelöst werden, die z. B. eine Gelenkentzündung über Jahre fortauern lassen können, obwohl der Erreger gar nicht mehr im Körper vorhanden ist. Mit dem sogenannten „lymphocyte function-associated antigen“ (LFA-1) wurde von Gross und Kollegen bereits im Jahr 1998 ein möglicher Kandidat für ein solches, ursächlich beteiligtes körpereigenes Autoantigen beschrieben, welches mit den dafür empfänglichen HLA-Molekülen reagieren kann. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung, dass der 1999 ursprünglich bereits zugelassene Borrelien-Impfstoff LYMERIX<sup>®</sup>, der auf der Immunreaktion gegen OspA basierte, möglicherweise bei einigen Menschen als Nebenwirkung chronische Arthritiden induzieren konnte. Der Impfstoff wurde 2002 aus Sorge um drohende Schadenersatzforderungen betroffener Patienten wieder aus dem Handel gezogen. Zu dem oben Gesagten passt auch die Beobachtung aus der täglichen Diagnostik, dass Patienten mit deutlich positivem Antikörpernachweis gegen OspA im Westernblot (Immunoblot) gehäuft von komplizierten Verläufen einer Borrelieninfektion betroffen sind.

Die beschriebenen HLA-Risikomerkmale des Shared-Epitope-Komplexes können nach den obigen Ausführungen als prognostische Marker einer therapieresistenten Lyme-Arthritis herangezogen werden. Träger dieser Merkmale bedürfen demzufolge bei einer Borrelieninfektion einer besonders aufmerksamen Behandlung und Überwachung. Auch haben sie eine erhöhtes Rheumarisiko. Die Laboruntersuchung erfolgt mit molekularbiologischen Techniken. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist die sogenannte „hochauflösende“ Bestimmung des HLA-Merkmals erforderlich, die im Laborbefund an einer vierstelligen Zahlenfolge nach dem Sternchen zu erkennen ist. Die niedrig auflösende, zweistellige Zahlenkombination kann dem gegenüber eine falsche Zuordnung des Risikos bedingen. Die genetische Untersuchung ist als Kassenleistung für den anfordernden Arzt vom Laborbudget befreit, wenn die Ausnahmekennziffer 32010 im Auftrag angegeben wird. Für die Laboranalyse werden 2 ml EDTA-Blut benötigt. Der Transport der Blutprobe zum Labor ist hinsichtlich Zeit und Umgebungsbedingungen nicht kritisch, Postversand ist problemlos möglich.



Dr. med. A. Gerritzen Dr. rer. nat. D. Wolff

Die Autoren sind Laborärzte und Wissenschaftler im Medizinischen Labor Bremen  
Haferwende 12 • 28357 Bremen • Fon 0421-20720  
www.mlhb.de

### Literatur:

- Steere et al., Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. JEM Vol. 203, No. 4, April 2006: 961-971.
- Gross et al., Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. Science 1998 Jul 31;281(5377):703-6.