

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Abatacept

Jost J, Hermann J

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskeletale Erkrankungen

2009; 16 (1), 17-19

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Abatacept

C. Jost, J. Hermann

Kurzfassung: Seit Mai 2007 steht für die Therapie der rheumatoiden Arthritis neben den TNF-Blockern und Rituximab mit Abatacept ein weiteres Biologikum zur Verfügung. Abatacept entfaltet seine klinische Wirksamkeit durch einen eigenständigen Wirkungsmechanismus, indem die Aktivierung von T-Lymphozyten durch die Hemmung von ko-stimulatorischen Signalen reduziert wird. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Abatacept in der Lage ist, neben der klinischen Verbesserung der Krankheitsaktivität und des Funktionsdefizits auch die radiologische Progression der Erkrankung zu verzögern. Abatacept kann

in Form einer Kurzinfusion unproblematisch verabreicht werden und ist mit Ausnahme einer gering gesteigerten Rate an schweren Infektionen mit einer nur marginal erhöhten Nebenwirkungsrate behaftet. Allerdings werden erst langdauernde klinische Beobachtungen eine exakte Beurteilung des therapeutischen Potenzials und des Nebenwirkungsprofils dieser Substanz möglich machen.

Abstract: Abatacept. Abatacept represents the first co-stimulation inhibitor approved for the treatment of moderate to severe rheumatoid ar-

thritis. It is a welcome alternative to the biologic agents already available for the management of this disease. Abatacept is a soluble receptor fusion protein that interferes with T-cell co-stimulation and has recently been shown to improve symptoms, signs and function in RA while also slowing radiographic progression. Abatacept is administered intravenously and appears to be safe and well tolerated although there is a trend toward increased infection rates. Long-term follow-up will be necessary to establish whether these attributes are maintained in patients receiving long-term treatment. **J Miner Stoffwechs 2009; 16 (1): 17–9.**

■ Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine chronische Gelenkentzündung charakterisiert ist und unbehandelt zu progredienter Gelenkszerstörung, funktioneller Beeinträchtigung und erhöhter Mortalität führt. Gemäß den Empfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) sollte die frühzeitige Behandlung mittels Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosestellung erfolgen. In diversen Studien konnte inzwischen gezeigt werden, dass ein unverzüglicher effektiver Therapiebeginn die Prognose der RA maßgeblich verbessert, da gerade in den ersten zwei Jahren der Erkrankung die rascheste Gelenkdestruktion beobachtet wird [1, 2].

In den letzten Jahren hat die Analyse von Zytokinen (Interleukine, Interferone, Kolonie-stimulierende Faktoren) die Erkenntnisse der Pathophysiologie und daraus folgend die Therapie der RA revolutioniert. Als proinflammatorische Zytokine wurden u. a. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und -6 (IL-6) identifiziert. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine adäquate konventionelle Basistherapie, in erster Linie mit Methotrexat, aber auch mit Leflunomid oder Sulfasalazin als Monotherapie oder in Kombination, werden Biologika (das sind biotechnologisch in genetisch veränderten Organismen hergestellte Substanzen) eingesetzt. In der Rheumatologie werden bevorzugt die Anti-TNF-Antikörper Infliximab und Adalimumab sowie das p75-TNF-Rezeptor-Fusionsprotein Etanercept eingesetzt [3]. Bei ungenügender Effizienz oder Wirkverlust üblicherweise mehrerer TNF-Blocker oder bei bestehender Kontraindikation gegen diese Substanzen kann der gegen B-Lymphozyten gerichtete Antikörper Rituximab versucht werden [4].

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Rheumatologie Medizinische Universität Graz.

Korrespondenzadresse: Dr. Josef Hermann, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-8056 Graz, Auenbruggerplatz, E-mail: josef.hermann@medunigraz.at

Im Mai 2007 wurde das therapeutische Spektrum der Therapie der RA mit dem selektiven Ko-Stimulationsmodulator Abatacept erweitert. Abatacept ist in Österreich in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren RA zugelassen, wenn andere DMARDs, einschließlich mindestens eines TNF-Blockers, unzureichend wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Abatacept wirkt über einen eigenständigen Mechanismus bei der Aktivierung von T-Lymphozyten und bremst so die destruiende Immunreaktion in den Gelenken.

■ Pathophysiologie und Pharmakologie

T-Lymphozyten spielen wahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der pathologischen Immunantwort der RA. Abatacept greift sehr früh in die Aktivierung von T-Zellen ein, indem es ein ko-stimulatorisches Signal unterbricht, das über die Liganden CD28 und CD80/86 läuft [5]. Damit soll es die Daueraktivierung des Immunsystems und die Produktion proinflammatorischer Zytokine dämpfen.

Die Aktivierung von T-Lymphozyten ist komplex geregelt. Zwei Signale, die von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) ausgehen, sind für die volle T-Zellaktivierung nötig. Das erste spezifische Signal besteht in der Interaktion eines Antigens durch die antigenpräsentierende Zelle via MHC-II-Molekül mit einem T-Zellrezeptor. Ein zweites – „ko-stimulatorisches“ – Signal besteht beispielsweise in der Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf den APC an den CD28-Rezeptor auf T-Zellen.

CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) ist ein physiologischerweise vorkommender Hemmer dieser Interaktion, der nach Aktivierung der T-Zelle an der Zelloberfläche exprimiert wird. CDLA4 ist homolog zu CD28, bindet aber mit höherer Avidität an CD80 und CD86. Damit reduziert die aktivierte T-Zelle selbst die weitere Stimulation und eine überschießende Immunantwort.

Abatacept ist ein rekombinant hergestelltes, lösliches Fusionsprotein, das aus einer extrazellulären Domäne des huma-

nen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens 4 (CTLA-4) und einem Fragment des Fc-Anteils vom humanen Immunglobulin IgG1 besteht [6].

Abatacept bindet wie CTLA-4 an CD80/86 und moduliert damit selektiv das zweite Signal, wodurch eine Suppression der T-Zellproliferation und der Zytokin-Produktion erzielt wird.

■ Dosierung

Das Protein wird intravenös als 30-minütige Infusion appliziert, hat eine lineare Pharmakokinetik und eine mittlere Halbwertszeit von rund 13 Tagen. Die wirksame Dosis von etwa 10 mg/kg Körpergewicht wird an den Tagen 1, 15 und 30, sowie anschließend alle vier Wochen infundiert.

■ Studien

In mehreren randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass sich unter einer Therapie mit Abatacept die klinischen Symptome, die körperliche Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten mit RA deutlich besserten. Zudem wurde eine Verzögerung der radiologischen Progression unter einer kontinuierlichen Therapie mit Abatacept nachgewiesen. Zielparameter zur Beurteilung des Ansprechens auf Abatacept waren meist die American College of Rheumatology- (ACR-) Response-Kriterien, mit denen angegeben wird, wie viele Patienten sich bei der Zahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke sowie bei 3 von 5 weiteren anamnestischen, klinischen und laborchemischen Parametern um einen bestimmten Prozentsatz (meist 20 %, 50 % oder 70 %) bessern.

In der AIM-Studie (Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate) erhielten 652 Patienten mit aktiver RA trotz Methotrexat-Therapie (MTX) entweder Abatacept 10 mg/kg KG oder Placebo zusätzlich zu MTX [7]. Nach sechs Monaten hatten mehr als zwei Drittel der Patienten unter dem Verumpräparat, aber nur 40 % unter Placebo, eine 20 %ige Verbesserung (ACR20 Response) erreicht. Eine 50 %ige Besserung erreichten 40% der mit Abatacept therapierten Patienten und eine ACR70-Response immerhin noch 20 % der mit dem Verum behandelten Patienten. Die Ansprechraten lagen in der Verumgruppe nach einem Jahr noch höher. Die körperlichen Funktionen waren signifikant besser und die radiologische Progressionsrate deutlich verlangsamt. Die Nebenwirkungsrate war zwischen den mit Abatacept behandelten Patienten und den Patienten unter Placebo vergleichbar. Die Abatacept-Patienten litten aber häufiger an schweren Infektionen (2,5 % vs. 0,9 %) und an Infusionsreaktionen.

Eine weitere Studie, ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate responders) zeigte, dass auch jene Patienten von Abatacept profitieren können, bei denen eine Therapie mit TNF- α -Blockern (meist mit Etanercept oder Infliximab) nicht zu einer ausreichenden Entzündungssuppression geführt hatte [8]. Die Hälfte der Patienten erreichte nach sechs Monaten eine ACR20-Response, aber nur jeder fünfte in der Placebogruppe. In dieser Studie kam es zu einer konti-

Tabelle 1: Dosierung von Orenzia¹

Körpergewicht des Patienten	Dosis	Anzahl der Durchstechflaschen ²
< 60 kg	500 mg	2
60–100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

¹etwa 10 mg/kg KG
²jede Durchstechflasche enthält 250 mg für die Infusion

nierlichen Zunahme der Ansprechrate über die Zeit, sodass nach 3 Jahren ein ACR 50 bei knapp 60 % der Patienten unter einer Abatacept-Therapie erreicht wurde.

Im ARRIVE-Trial (Abatacept Researched in Rheumatoid arthritis Patients with an Inadequate anti-TNF response to Validate Effectiveness; Schiff MH, Ann Rheum Dis – vorbereitet zur Publikation) wurde das Sicherheitsprofil von Abatacept evaluiert und die klinisch relevante Frage untersucht, ob es unbedenklich sei, direkt von Anti-TNF-Therapie zu Abatacept zu switchen. Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf TNF-Blocker oder Unverträglichkeit dieser Therapie erhielten Abatacept 10 mg/kg KG und ein nicht biologisches DMARD als Background-Medikation. Eine Gruppe der TNF-Versager wurde ohne Wash-out-Periode auf Abatacept umgestellt. Es zeigte sich, dass die Wirkung und Sicherheit von Abatacept unabhängig von einer nachfolgenden Wash-out-Periode bei vorangegangener Anti-TNF-Therapie gegeben ist. Eine Therapieumstellung von TNF-Blocker auf Abatacept erscheint somit ohne zeitliches Limit möglich.

Das ATTEST-Trial (Efficacy and Safety of Abatacept or Infliximab Versus Placebo; Schiff MH, Ann Rheum Dis, vorbereitet zur Publikation) zeigte, dass im direkten Vergleich Infliximab und Abatacept nach sechs Monaten vergleichbar gut und jeweils deutlich besser als Placebo abschnitten (gemessen als mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität). Die Autoren stellen aufgrund ihrer Ergebnisse fest, dass Abatacept und Infliximab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle acht Wochen eine ähnliche Wirksamkeit zeigten. Insgesamt war aber unter Abatacept das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil besser; unter Abatacept traten weniger SAEs, schwere Infektionen, akute Infusionszwischenfälle und Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen auf.

Die Abatacept Study of Safety in Use with other RA therapies (ASSURE) wurde durchgeführt, um das Sicherheitsprofil von Abatacept an „realen“ Patienten zu untersuchen, die eine Background-Therapie mit biologischen oder nicht biologischen Basistherapeutika erhielten [9]. In der Gruppe, die eine Biologika-Basistherapie zusätzlich zu Abatacept erhielt, waren sowohl Studienabbrüche als auch schwere Infektionen signifikant häufiger als in der Gruppe, die Abatacept in Kombination mit einer konventionellen Basistherapie erhielt (5,8 % vs. 1,6 %)

■ Nebenwirkungen und Sicherheit

Die Therapie mit Abatacept ist im Allgemeinen in Kombination mit traditionellen DMARDS als sicher zu bewerten, allerdings

sollte der zeitgleiche Einsatz anderer Biologika vermieden werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Cephalaea, Nausea und Infekte der oberen Luftwege. Die Inzidenz schwerer Infektionen war im Vergleich zu Placebo nur geringfügig erhöht, opportunistische Infektionen traten nicht gehäuft auf. Der Einsatz von Abatacept scheint aktuellen Daten zufolge nicht mit einem erhöhten Tbc-Risiko assoziiert zu sein; bis dato wurden 2 Fälle suspizierter Tbc unter Abatacept und ein Fall im Placebo-Arm beobachtet. Die relative Unbedenklichkeit von Abatacept bezüglich Tbc wird durch Untersuchungen an einem Mausmodell untermauert, wonach die Überlebensrate bei Mäusen mit latenter Tbc unter Abatacept signifikant höher war im Vergleich zur Anti-TNF-Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten mit COPD geboten; in der ASSURE-Studie zeigte sich in dieser Subpopulation ein vermehrtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo (97 % vs. 88 %).

In den präklinischen In-vivo-Studien fanden sich keine Hinweise auf kardiovaskuläre Komplikationen, und bisher traten keine kardiovaskulären Ereignisse unter Abatacept auf. Obwohl nur eine limitierte Anzahl älterer Patienten an randomisierten Studien teilnahm (53 Patienten >75 Jahre), erschien die Rate schwerer Infektionen und maligner Tumoren bei diesen Patienten höher zu sein. Obwohl in der Malignitätsrate insgesamt kein Unterschied zu bestehen schien, entwickelten mehr Patienten unter Abatacept (4) ein Lungenkarzinom im Vergleich zu Placebo (0). Weiters kam es bei den Patienten in der Abatacept-Gruppe häufiger zu malignen Lymphomen.

Vor Therapiebeginn ist ein Screening auf Tbc und Virushepatitis indiziert. Lebendimpfungen unter Abatacept und die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit werden nicht empfohlen.

An unserer Abteilung wurden seit der Zulassung im Mai 2007 16 Patienten mit Abatacept mit folgenden Indikationen behandelt: RA, außerhalb der Indikation RA/Lupus-Overlap (Rhus) und Psoriasis-Arthritis. Gemessen am DAS28 zeigten 8 Patienten ein zufriedenstellendes Ansprechen, 3 Patienten waren Non-Responder und 2 Patienten zeigten einen Wirkverlust. Bei 3 Patienten war die Behandlungsdauer nicht ausreichend, um ein eventuelles Ansprechen zu beurteilen.

Die BSG wurde durch Abatacept nicht wesentlich beeinflusst, allerdings kam es zu einer deutlichen Reduktion des VAS bei allen Patienten.

Die Verträglichkeit war sehr gut, ein unerwünschtes Ereignis wurde nur bei einer einzigen Patientin beobachtet, die paradoxerweise eine Psoriasis vulgaris entwickelte.

■ Relevanz für die Praxis

- Abatacept ist ein Biologikum mit einem neuen Wirkprinzip, welches bei ungenügender Wirksamkeit oder bei Kontraindikation von TNF-Hemmern eingesetzt werden kann.
- In Studien und in der täglichen Anwendung weist Abatacept klinische Wirksamkeit und ein geringes Nebenwirkungsrisiko auf.

Literatur:

1. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 342–9.
2. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26–34.
3. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl 3): iii2–22.
4. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143–50.
5. Davis PM, Nadler SG, Stetsko DK, Suchard SJ. Abatacept modulates human dendritic cell-stimulated T-cell proliferation and effector function independent of IDO induction. *Clin Immunol* 2008; 126: 38–47.
6. Reynolds J, Shojania K, Marra CA. Abatacept: a novel treatment for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1693–701.
7. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865–76.
8. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114–23.
9. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2807–16.

Weiterführende Information:

Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Orencia®:
www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-de1.pdf
 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-Pl-de.pdf

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)