© 2013 Journal of Medical Drug Reviews. All rights reserved.
J Med Drug Rev 2013;3:44–60

Abatacept bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis – ein Update

W. Graninger, W. Emminger, C. Scheinecker

Mit Kommentar von Prof. Dr. G.-R. Burmester
Charité - Universitätsmedizin Berlin

ZUSAMMENFASSUNG

Abatacept stellt nach der verbreiteten Anwendung der Zytokinantagonisten ein zusätzliches Behandlungsprinzip der rheumatoiden Arthritis (RA) dar. Es handelt sich dabei um ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen CTLA4-Molekül und dem Fc-Rezeptorteil des Immunglobulins G1 (IgG1). Abatacept ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von immunmodulatorischen Therapeutika, die sehr selektiv das zwischen den Oberflächenmolekülen CD80/CD86 und CD28 erfolgende, für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten notwendige Signal beeinflussen.

Abatacept wurde in großen klinischen Studien und Metaanalysen sowohl bei intravenöser als auch bei subkutaner Gabe für wirksam befunden. Dies gilt insbesondere für die Kombination mit klassischen niedermolekularen DMARDs (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs). Nun gibt es eine Head-to-Head-Studie zweier Biologika – die AMPLE-Studie, in der Methotrexat (MTX) plus Abatacept oder Adalimumab untersucht wurde. Hier erwies sich Abatacept als gleichwertig mit Adalimumab, einem Antikörper, der sich gegen den Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) richtet.

Die therapeutischen Effekte betreffen die Symptome und Krankheitszeichen, die klinische Aktivität, die Verlangsamung der nativ radiologisch bestimmten Gelenksdestruktion und die Lebensqualität. Die in klinischen Studien beobachtete Vermehrung von Infektionen wird bei dem Mechanismus einer Suppression des spezifischen Immunsystems erwartet und entspricht in der Größenordnung anderen konventionellen und biologisch hergestellten Basistherapeutika bei der RA.

Bei Kindern und Jugendlichen kann die T-Zell-Modulation mit Abatacept die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten, zu denen MTX, Inhibitoren von oder Antikörper gegen TNFα zählen, maßgeblich erweitern.

Abatacept kann intravenös oder subkutan verabreicht werden, dies bedeutet eine Bereicherung unserer Möglichkeiten für die Dauertherapie der RA und hilft uns, dem Paradigma einer remissionserhaltenden Behandlungsform für möglichst alle Patienten mit chronischer Polyarthritis näherzukommen.

1. Einleitung

Die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen ist für die Auslösung verschiedener Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis (RA) oder des systemischen Lupus erythematodes (SLE) von zentraler Bedeutung. Aktivierte T-Zellen sind in mehrfacher Hinsicht in pathogenetische Mechanismen der Krankheitsentstehung aktiv involviert. Dazu zählt unter anderem ihre Wirkung auf andere Immunzellen sowie ihre Funktion als Produzenten einer Reihe von proinflammatorischen Zytokinen (*Cohen 1999*). Als Konsequenz daraus wurden verschiedene Konzepte zur therapeutischen Blockade von T-Zellen entwickelt. Diese zielen darauf ab, T-Zellen entweder weitgehend aus dem Krankheitsgeschehen zu eliminieren oder ihre Funktion so weit zu beeinflussen, dass ihre pathogenen Effekte deutlich gebremst werden. Für die Aktivierung von T-Zellen von großer Bedeutung und daher ein wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt sind hierbei – neben den antigenvermittelten Signalen – die sogenannten kostimulatorischen Signale. Abatacept ist der erste therapeutisch anwendbare Modulator der T-Zell-Aktivität. Es handelt sich bei der Substanz um ein rekombinant hergestelltes, homodimeres Fusionsprotein aus zwei identischen Untereinheiten, die durch eine Disulfidbrücke kovalent miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 1). Jede Untereinheit besteht aus den modifizierten Aminosäuresequenzen (1) der extrazellulären Domäne des humanen CTLA-4 Proteins und (2) den Hinge-, CH2- und CH3-Regionen des humanen IgG1 (F_c-Region). Durch die Modifizierung des F_c-Teils wird eine ansonsten mögliche, aber unerwünschte Induktion einer komplementabhängigen oder antikörperabhängigen zellulären Toxizität verhindert (*Davis et al. 2007*). Im Folgenden werden die Wirkungsweise sowie bisher durchgeführte präklinische und klinische Studien zur Effektivität und Sicherheit von Abatacept zur Behandlung der RA besprochen und bewertet.

Eigenschaften von Abatacept

Dosierung
Abatacept wird bei Erwachsenen als 30-minütige i.v. Infusion in einer vom Körpergewicht abhängigen Dosierung verabreicht (500mg bei einem Körpergewicht [KG] <60kg, 750mg bei 60–100kg und 1.000mg bei >100kg). Nach der ersten Anwendung sollte Abatacept nach zwei und vier Wochen und anschließend alle vier Wochen angewendet werden. Bei subkutaner Anwendung wird eine 125mg-Injektion von Abatacept pro Woche verabreicht unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

Aufnahme und Verteilung
(multiple Dosen; Mittelwerte; i.v. / s.c.)
C_{max} (Steady-State).....290/48,1μg/ml
C_{min} (Steady-State) 25/32,5μg/ml
$t_{1/2}$ .....13,1/14,3 Tage
Verteilungsvolumen 0,07/0,11l/kg

Metabolisierung und Elimination
Abatacept wird vermutlich hauptsächlich über eine F_c-Rezeptor-vermittelte Phagozytose eliminiert. Die systemische Clearance liegt bei ca. 0,22 bzw. 0,28ml/h/kg (i.v. bzw. s.c. Applikation).

2. Wirkmechanismus

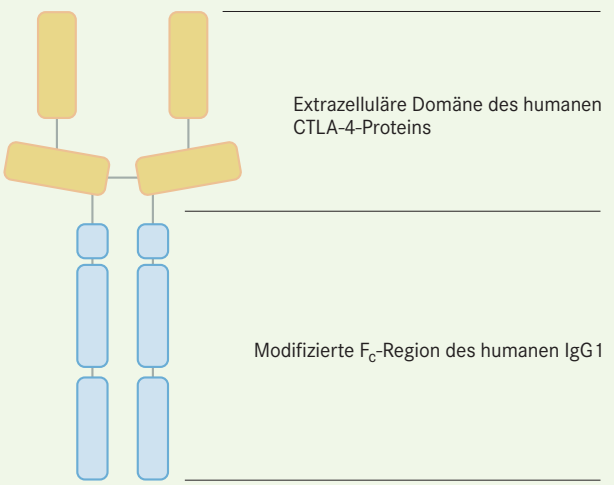
2.1. Pathogenetische Grundlagen und Angriffsziel

Für die vollständige Aktivierung von T-Zellen werden zumindest zwei Signale benötigt: Das erste Signal besteht aus der antigenspezifischen Interaktion zwischen dem T-Zell-Rezeptor und einem durch MHC-Klasse-II-Moleküle präsentierten Antigen. Das zweite Signal kann über verschiedene membrangebundene kostimulatorische Moleküle erfolgen, die in drei Hauptgruppen – Immunglobuline, TNFα-Rezeptoren und Zytokinrezeptoren – eingeteilt werden können. Zu den verschiedenen antigenpräsentierenden Zellen (APZ), die kostimulatorische Moleküle exprimieren können, zählen unter anderem Monozyten/Makrophagen, daneben B-Zellen, vor allem aber dendritische Zellen (DZ). DZ repräsentieren die potenteste APZ-Population aufgrund ihrer Fähigkeit zur Aktivierung von naiven T-Zellen (*Banchereau und Steinman 1998*). Aktivierte DZ finden sich vermehrt im Synovialgewebe von RA-Patienten zusammen mit einem signifikanten Anteil an CD28-positiven aktivierten T-Zellen (*Verwilghen et al. 1994; Lutzky et al. 2007*).

Abatacept blockiert gezielt den CD28-CD80/CD86-Signalweg. CD28 ist eines der prominentesten kostimulatorischen Moleküle, das von ca. der Hälfte der T-Zellen exprimiert wird. CD28 hat mit CD80 (B7.1) und CD86 (B7.2) zwei Liganden, die auf der Oberfläche verschiedener APZ aktivierungsabhängig exprimiert werden. Daneben wird auf T-Zellen auch „cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4“ (CTLA-4, CD152) aktivierungsabhängig exprimiert und bindet ebenfalls an CD80 und CD86. Im Gegensatz zu CD28 bremst CTLA-4 jedoch die T-Zell-Aktivierung über eine Hemmung von Proliferation und Zytokinproduktion und kann daher als Gegenspieler von CD28 angesehen werden (*Appleman und Boussiotis 2003*).

Die Aktivierung von APZ bewirkt – über eine verstärkte Expression von CD86 und in weiterer Folge auch von CD80 – eine Zunahme der funktionellen Kapazität dieser Zellen. CD86 wird hierbei aufgrund seiner konstitutiven Expression bereits vor der Aktivierung eine größere Bedeutung als CD80 zugemessen.

Struktur von Abatacept (CTLA-4-Ig) Abb. 1



Quelle: Linsley et al. 1991

2.2. Durch Abatacept vermittelte Effekte

Die Wirkung von Abatacept ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Abatacept bindet an die kostimulatorischen Moleküle CD80 und CD86. Durch seine höhere Bindungsaffinität verdrängt Abatacept CD28 aus der Bindung mit CD80/CD86 und moduliert damit die T-Zell-Aktivierung. Da andere kostimulatorische Signalwege davon nicht beeinflusst werden, ist die Funktion von T-Zellen damit nicht vollständig blokkiert, jedoch deutlich vermindert.

Abatacept führt einerseits zu einer selektiven Blockade der T-Zell-Aktivierung, andererseits bewirkt die Substanz eine Hemmung der Aktivität von Effektor-T-Zellen sowie die Produktion von Autoantikörpern und damit in weiterer Folge eine Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Entzündungsmediatoren.

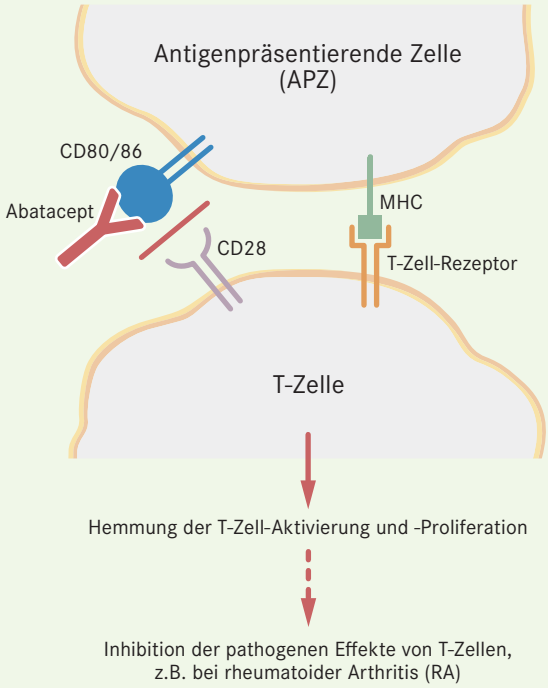
Abatacept bewirkte darüber hinaus in synovialen Monozytenkulturen eine eingeschränkte Aktivierung und verminderte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNFα, IL-1β) sowie von TGFβ. Es gilt also für Abatacept nicht nur die direkte Beeinflussung der Interaktion von T-Lymphozyten mit antigenpräsentierenden Zellen, sondern auch die Hemmung der CD86-tragenden synovialen Makrophagen als Wirkmechanismus (*Cutolo et al. 2008*).

3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik von Abatacept wurden der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur über Abatacept entnommen *(Fachinformation 2013)*.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Abatacept wurden nach intravenöser (i.v.) und subkutaner (s.c.) Applikation bei Tieren und weiters bei Patienten mit Psoriasis, multipler Sklerose (Phase I) und RA (Phase II und III) untersucht. Serumkonzentrationen wurden durchwegs mit-

Wirkmechanismus von Abatacept Abb. 2



MHC=Major Histokompatibilitätskomplex
CD28=Kostimulatorisches Protein
CD80/86=Liganden von CD28

Quelle: Nach Choy et al. 2001und Linsley et al. 1991

tels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt. Das für Abatacept ermittelte pharmakokinetische Profil ähnelte dabei dem eines monoklonalen Antikörpers.

Die Pharmakokinetik von Abatacept wurde nicht bei Kindern unter sechs Jahren untersucht. Es wurden auch keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Abatacept durchgeführt.

Resorption und Verteilung. Bei i.v. Gabe wurden dosisabhängige, aber nicht dosisproportionale Anstiege der Maximalkonzentration (C_{max}) und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) festgestellt. Nach mehreren i.v. Infusionen von Abatacept bei RA-Patienten zeigte sich ein Anstieg der C_{max} und Area under the curve (AUC) in einem Dosisbereich von 2–10mg/kg KG proportional zur Dosis. Bei 10mg/kg KG betrug das mittlere Verteilungsvolumen 0,07l/kg, die mittlere Steady-State-Konzentration ca. 25µg/ml und die mittlere C_{max}-Konzentration ca. 290µg/ml. In einer multizentrischen Phase-IIa-Studie führte die einmal wöchentliche, gewichtsunabhängige subkutane Injektion von 125mg Abatacept zu stabilen Plasmaspiegeln, die über der therapeutischen Mindestkonzentration von 10µg/ml lagen (*Corbo et al. 2009*). Die relative Bioverfügbarkeit s.c. vs. i.v. beträgt 78,6%. Das Verteilungsvolumen für s.c. Abatacept wird mit 0,11l/kg angegeben. Im Steady State nach 85 Tagen betragen C_{min} und C_{max} im Mittel 32,5 bzw. 48,1µg/ml *(Fachinformation 2013)*.

Metabolisierung und Elimination. Bei der fortgesetzten Anwendung von 10mg/kg KG in monatlichen Abständen kam es bei keinem RA-Patienten zu einer systemischen Akkumulation von Abatacept. Die mittleren Werte für systemische Clearance (0,22ml/h/kg [i.v.] und 0,28ml/h/kg [s.c.]) und terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ (13,1 bzw. 14,3 Tage) waren vergleichbar zwischen i.v. und s.c. Anwendung.

Mit zunehmender Dosis wurden abnehmende Clearance-Raten und Anstiege der Eliminationshalbwertszeiten festgestellt. Dieses Profil resultiert vermutlich aus einer Sättigung des hauptsächlichen Clearance-Wegs, für den eine F_c-Rezeptor-vermittelte Phagozytose angenommen wird. Untersuchungen in verschiedenen Populationen zeigten für beide Applikationsformen eine Tendenz zu einer höheren Clearance mit steigendem Körpergewicht. Alter und Geschlecht (nach Korrektur für Körpergewicht) sowie Substanzen wie MTX, nicht steroidale Antirheumatika, Kortikosteroide und TNFα-Inhibitoren hatten jedoch keine Auswirkungen auf die Clearance.

Arzneimittelinteraktionen. Es wurden keine formellen Publikationen zur Arzneimittelinteraktion gefunden. Die gleichzeitige Verwendung von anderen Biologika wird vom Hersteller nicht empfohlen.

4. Pharmakodynamik

Die Modulation der T-Zell-Aktivierung durch Abatacept konnte anhand von Lymphozytenaktivierungsassays wie der gemischten Lymphozytenreaktion und in Antigenpräsentationsassays gezeigt werden. In vitro inhibiert Abatacept die Proliferation wie auch die Zytokinproduktion von T-Zellen (*Baliga et al. 1994; Toyooka et al. 1996*). Auch in vivo konnte die Blockierung der Aktivierung naiver T-Zellen experimentell nachgewiesen werden (*Baliga et al. 1994*). Nicht klinische Daten lassen darauf schließen, dass Abatacept auch weitere Schlüsselmechanismen in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beeinflusst. Dazu gehören die Blockade der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen oder anderen Effektormolekülen wie die von Synovialzellen synthetisierten Matrix-Metalloproteinasen als auch die Blockade der T-Zell-abhängigen B-Zell-Aktivierung und deren Produktion von Autoantikörpern (*Webb et al. 1996; Mihara et al. 2000*). Abatacept ist dabei selbst nicht zytotoxisch, wiewohl antigenstimulierte T-Zellen unter Abatacept-Therapie in Apoptose gehen können (*Abrams et al. 2000*).

Neben den Effekten, die Abatacept direkt auf T-Zellen oder via T-Zellen ausübt, kann Abatacept auch durch eine Bindung an B7-Moleküle auf APZ eine Signaltransduktion initiieren. Dabei kommt es über die Rekrutierung von p38 MAPK und NFκB zur vermehrten Produktion von Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO). IDO wiederum ist ein Tryptophan-katabolisierendes Enzym, das eine hemmende Wirkung auf die Proliferation und das Überleben von T-Zellen ausübt und dadurch zur Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz in bestimmten Geweben beiträgt (*Grohmann et al. 2002*).

Da Abatacept selbst immunogen ist, kann es in vivo zur Bildung von Anti-Abatacept-Antikörpern kommen, die mit dem Wirkstoff wiederum Abatacept-anti-Abatacept-Immunkomplexe bilden könnten (*Genovese et al. 2005*). Die Effekte solcher Immunkomplexe wie auch die von Abatacept-Aggregaten sind bisher nicht bekannt.

Abatacept führt nicht zur Zelllyse in Komplementfaktor-abhängigen Zytotoxizitätsassays (*Davis et al. 2007*). Die Substanz besitzt demnach keine komplementaktivierende Aktivität, wahrscheinlich aufgrund der Mutationen des F_c-Rezeptors.

Abatacept kann die Entstehung der kollageninduzierten Arthritis in Mäusen und Ratten, einem Tiermodell der RA, verhindern, wenn es zu-

Tabelle 1: Ausgewählte Bewertungssysteme für rheumatoide Arthritis

Bereich	Score/Index	Abkürzung
Krankheits-aktivität	Reduktion der Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke sowie dreier von fünf weiteren Domänen (Schmerz, Globalbeurteilung durch Patient oder Untersucher, Selbsteinschätzung der Behinderung, Blutsenkung/C-reaktives Protein, CRP) gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (um 20, 50, 70%)	ACR (ACR20, ACR50, ACR70)
	Holländischer Disease Activity Score: Wurzel aus Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke plus log aus Akutphasereaktion plus globale Gesundheits-einschätzung durch Patienten. Veränderung an 28 Gelenken, Verwendung von CRP oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (Erythrocyte Sedimentation Rate) Low Disease Activity Score=DAS28<3,2; Remission DAS28<2,6 DAS-based European League Against Rheumatism Response Criteria	DAS DAS28-CRP DAS28-ESR LDAS EULAR-Response
	Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke, Einschätzung der RA-Aktivität durch Patient und Arzt Clinical Disease Activity Index; ohne Akutphase-Reaktionen Simplified Disease Activity Index	CDAI SDAI
Struktur	Nach Genant oder van der Hejde modifizierter Sharp-Score: Veränderungen der Gelenke im Nativröntgen – Röntgenzerstörungscore	Genant-Score
Funktion	Health Assessment Questionnaire/HAQ-Disability-Index	HAQ/HAQ-DI
Lebensqualität	Health related Quality of Life: 36-Item Short-Form General Health Survey mit den Subscores physische Funktion, Schmerz, allgemeine u. mentale Gesundheit, Vitalität, Sozialleben, mentale Gesundheit u. Gefühlsleben	SF-36

Quellen: Smith-Bindman et al. 1991; Aletaha et al. 2005; Aletaha & Smolen 2005; Fransen & van Riel 2005

Tabelle 2: Doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Abatacept (10mg/kg KG; p<0,001 soweit nicht anders angegeben)

Referenzen	Studiennamen Akronym	Phase	n	Einschluss-kriterien	Design	Dauer (Mo)	A vs. Kontrolle, %				HAQ	Offene Beobachtung		
							ACR20	ACR50	ACR70	DAS<2,6		Dauer (J)	ACR70 (50) %	DAS < 2,6, %
Kremer et al. 2005[1] Westhovens et al. 2009a[2] und b[2]	IM101-100	II	119 115	Aktive RA trotz MTX	MTX vs. MTX/A	12	62,6 vs. 36,1	41,7 vs. 20,2	20,9 vs. 7,6[3]	34,8 vs. 10,1	49,6 vs. 27,7	7	51,4[4]	51,5[4]
Kremer et al. 2006[1] und 2009[2]	AIM	III	219 433	Aktive RA trotz MTX	Pred/MTX vs. Pred/MTX/A	12	73,1 vs. 39,7	48,3 vs. 18,2	28,8 vs. 6,1	34,8 vs. 10,1	k.A.	5	k.A.	38
Genovese et al. 2005[1] und 2009[2]	ATTAIN	III	133 258	Aktive RA trotz TNFα-H	Pred/DMARD vs. Pred/DMARD/A	6	50,4 vs. 19,5	20,3 vs. 3,8	10,2 vs. 1,5[3]	10 vs. 0,8	47,3 vs. 23,3	4,5	(45[5]) 23,2[6]	25
Westhovens et al. 2009c und 2010[2]	AGREE	III	253 256	Frühe RA (<2a)	MTX/Plazebo vs. MTX/A	12	k.A.	57,4 vs. 42,3[4]	42,6 vs. 27,3[4]	46,1 vs. 26,9[4]	49,1 vs. 35,6	1	k.A.	55,2[4] 44,4[8]
Schiff et al. 2008[1] und 2009a[2]	ATTEST	III	110 156 165	Aktive RA trotz MTX	Plazebo, Plazebo/A, Plazebo/IFX	6	72,4[4] 55,8[4]	40 45,5[4] 36,4[4]	26,3[4] 20,6[4]	18,7[4] 12,2[4]	k.A.	2	61 A 71 IFXαA	k.A.

1 Im Cochrane Review von Maxwell & Singh 2009 besprochen 2 Referenzen zur offenen Beobachtung
3 p=0,003 4 Keine Angaben zum p-Wert 5 95% CI1 38,4-51,7 6 95% CI2 17,6-28,8 7 p<0,001 8 nach Switch

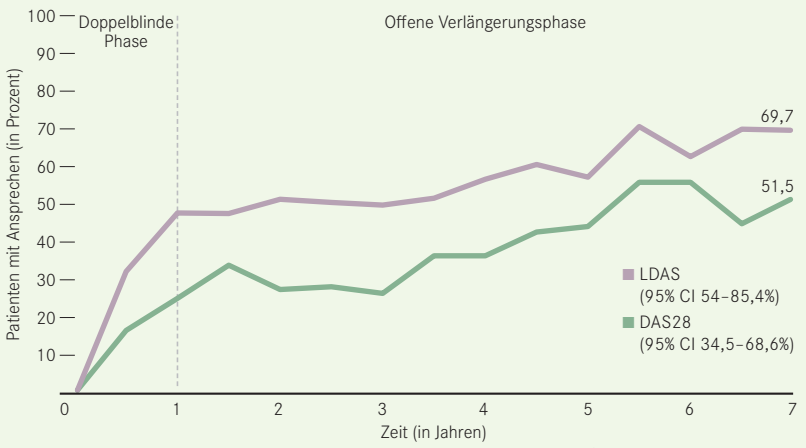
A=Abatacept; ACR50=Halbierung der Aktivität gemäß dem American College of Rheumatology; DAS28-ESR=DAS basierend auf Erythrozytensedimenationsraten; DMARD=Disease Modifying Antirheumatic Drugs (Resochin, MTX, Leflunomid; Sulfasalazin); IFX=Infliximab; J=Jahre; Mo=Monate; MTX=Methotrexat; Pred=Prednisolon (10mg); RA=Rheumatoide Arthritis; TNFα-H=Tumornekrosefaktorhemmer (Adalimimab, Etanercept, IFX)

gleich mit dem auslösenden Antigen verabreicht wird. Im Gegensatz dazu waren die Effekte von Abatacept auf eine bereits etablierte kollageninduzierte Arthritis jedoch weniger ausgeprägt (*Knoerzer et al. 1995; Webb et al. 1996*).

In den präklinischen Studien, die mit Abatacept bei Affen durchgeführt wurden, kam es nicht zum Auftreten von Fieber, Anorexie oder hämodynamischen Nebenwirkungen (*Kirk et al. 1997*). Weiters konnten keine wirkstoffbedingten Veränderung in den Serumhämoglobinkonzentrationen oder eine Verringerung der weißen Blutkörperchen, insbesondere keine Reduktion von T-Zellen, beobachtet werden (*Kirk et al. 1997*).

Pharmakodynamische Interaktionen von Abatacept mit anderen Substanzen wurden in präklinischen Studien nicht untersucht.

IM101-100-Studie (n=234): LDAS und DAS28-Remission in der offenen Verlängerung Abb. 3



Quelle: Nach Westhovens et al. 2009a

5. Wirksamkeit

Es ist schwierig, die Aktivität des der RA zugrunde liegenden Entzündungsprozesses objektiv zu messen. Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Abatacept kommen in klinischen Studien daher die im Folgenden angeführten Indices und Scores zum Einsatz (siehe Tabelle 1).

Die Reduktion der Krankheitsaktivität wird mit den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) sowie dem Disease Activity Score (DAS), den EULAR-Response-Kriterien und darauf basierenden Abwandlungen gemessen. Veränderungen der radiologischen Scores auf Gruppenniveau (Genant-Score) werden meist durch eine kleine Anzahl von Patienten verursacht. Der „Health Assessment Questionnaire Disability Index“, bestimmt mit dem HAQ-DI-Fragebogen, bei dem eine Mindeständerung (MCID) von ≥0,3 Einheiten als klinisch relevant angesehen wird (*Wells et al. 1993*), ist funktionsorientiert.

Der populärste Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität in klinischen Studien (siehe Kapitel 5.4) ist der SF-36-Fragebogen (MCID um drei Einheiten). Der SF-36-Score kann auch zur Berechnung der „quality-adjusted life years“ (QALYs) benützt werden (*Russel 2008*). Die wichtigsten Ergebnisse bedeutender Phase-II- und Phase-III-Studien werden in Tabelle 2 dargestellt.

5.1. Phase-II-Studien bei Erwachsenen

Nach der Verifizierung des immunologischen Interventionskonzepts in Tierversuchen (*Kliwinski et al. 2005*) folgten die ersten klinischen Phasen (*Moreland et al. 2002*). In einer dreiarmigen Studie, in der Abatacept mit 0,5, 2 und 10mg/kg (n=26, 32, 32) versus Plazebo (n=32) eingesetzt wurde, zeigte sich unter Abatacept insgesamt eine Verbesserung der klinischen Symptome. Die Krankheitsdauer betrug zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel 3,4 Jahre, es waren bei den Patienten im Mittel 21,9 geschwollene Gelenke zu beobachten. Nach drei Monaten zeigten 53% der Patienten in der Abatacept-Gruppe 10mg/kg KG und nur 32% im Plazeboarm ein ACR20-Ansprechen (*Moreland et al. 2002*).

Die anschließend durchgeführte erste große kontrollierte klinische Prüfung der Phase IIb (*Kremer et al. 2005*) erfüllte ebenfalls den vorab definierten ACR20-Endpunkt. Bei 339 Patienten mit erosiver Polyarthritis und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von neun Jahren wurde die MTX-Dosis bei 10 bis 30mg pro Woche über sechs Monate konstant gehalten. Während des einjährigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Abschnitts dieser Phase-IIb-Studie wurden die 339 Patienten mit aktiver RA und unzureichendem Ansprechen auf MTX randomisiert und entweder mit Abatacept plus MTX oder Plazebo plus MTX behandelt. Die Patienten der Abatacept/MTX-Gruppe, die eine Abatacept-Dosis von 10mg/kg KG erhielten, wiesen eine stärkere ACR20-Reduktion auf als Patienten mit der 2mg/kg-KG-Dosis oder Plazebo/MTX-Patienten.

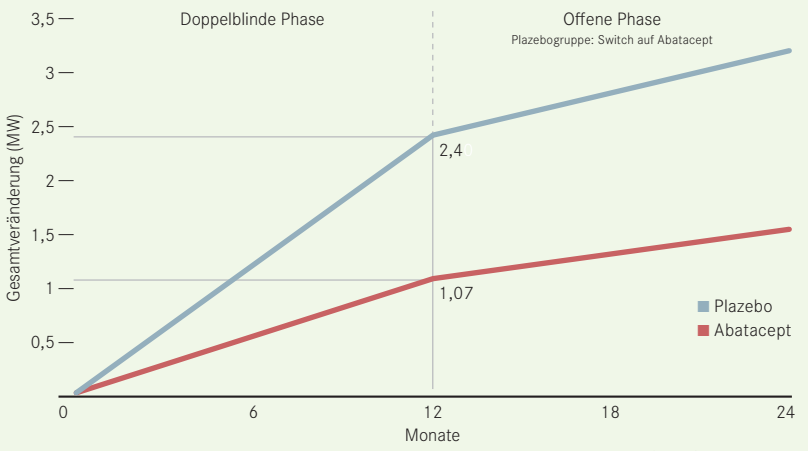
In einer offenen Nachbeobachtung war bei 69,7% der 85 bis zum Zeitpunkt sieben Jahre in der Studie verbliebenen Patienten unter Abatacept/MTX eine im Vergleich zu Plazebo niedrigere Krankheitsaktivität LDAS und bei 51,5% eine DAS28-CRP-Remission zu beobachten (*Westhovens et al. 2009a*; siehe Abbildung 3).

5.2. Phase-III-Studien bei Erwachsenen (i.v.)

AIM-Studie (Abatacept in Inadequate Responders to MTX). AIM war die erste randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie mit Abatacept. Der Beobachtungszeitraum war ein Jahr. Insgesamt 652 Patienten mit trotz MTX-Therapie aktiver RA wurden 2:1 in eine Abatacept- (n=433; 10mg/kg KG an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle vier Wochen) und Plazebogruppe (n=219) randomisiert, wobei alle Patienten weiterhin MTX erhielten und wie üblich Kortikosteroide in geringer Dosis (bis zu 10mg Prednisolon/Tag) erlaubt waren (*Kremer et al. 2006a, Russell et al. 2009*). Primäre Zielkriterien waren Veränderungen im Röntgenbild (Genant-Score), Funktionalität (HAQ-DI) nach zwölf Monaten und das klinische Ansprechen nach sechs Monaten (ACR20).

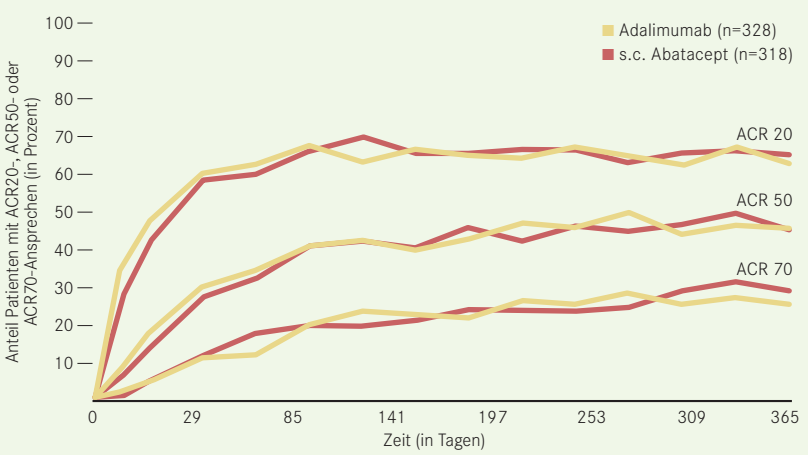
Insgesamt 89% der Patienten in der Verum- und 74% in der Plazebogruppe beendeten die einjährige Doppelblindperiode. Nach sechs Monaten hatten Patienten unter Abatacept signifikant besser als unter Plazebo angesprochen: ACR20-Verbesserung 67,9% vs. 39,7%, ACR50-Verbesserung 39,9% vs. 16,8% und ACR70-Verbesserung (sekundärer Endpunkt) 19,8% vs. 6,5% (jeweils p<0,001). Nach zwölf Monaten betrug der Anteil der Patienten mit einem ACR20-Ansprechen in der Abatacept/MTX-Gruppe 73,1%, wobei mit 39,7% ein relativ großer Plazeboeffekt bestand.

Phase-III-AIM-Studie (n=652): Verlangsamung der Gelenkszerstörung (Genant-Score) Abb. 4



Quelle: Genant et al. 2008

Phase-III-AMPLE-Studie: ACR20-, ACR50- und ACR70-Remissionen Abb. 5



Quelle: Weinblatt et al. 2013

Klinisch bedeutsame Verbesserungen in allen acht Subscores des SF-36-Fragebogens zeigten sich in der Abatacept-, nicht aber in der Plazebogruppe (14% vs. 2%; p<0,001).

Von den Patienten, die die Studie abschlossen, wurden 378 Patienten aus der Abatacept- und 161 aus der Plazebogruppe in die offene, vier Jahre andauernde Nachbeobachtungsphase aufgenommen und erhielten nun alle 10mg/kg KG Abatacept (alle vier Wochen) plus MTX. Bei einer jährlichen Abbruchrate von ca. 20% waren die verbleibenden Studienteilnehmer zu 38% in Remission, selbst wenn sie anfangs nur Plazeboinfusionen erhalten hatten (*Kremer et al. 2009*). Der Anteil der Patienten, die nach fünf Jahren immer noch mit Abatacept/MTX behandelt wurden, lag mit 70,4% (n=266/378) relativ hoch.

Bis zum Ende des zweiten Jahres erzielten 30,9% dieser Patienten eine klinische Remission nach der DAS28-Definition, und ein ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechen wurde von jeweils 80,3%, 55,6% resp. 34,3% erreicht (*Kremer et al. 2006b*). Das Ansprechen verbesserte sich zunehmend über die Zeit. So kam es bei 43% der Patienten, die nach drei Monaten Therapie mit Abatacept nur zu einer moderaten Aktivität gelangt waren (DAS28 zwischen 5,1 und 3,2), nach einem Jahr zu einer weiteren Verbesserung mit DAS28 unter 2,6 (*Dougados et al. 2009*).

Bei Verwendung des rein auf Patientenangaben beruhenden RAPID3-Fragebogens, der Funktion, Schmerz und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität erfasst, wurde bereits nach drei Monaten von 60,2% der Patienten eine zumindest nur mäßige Aktivität berichtet, die bei 190 dieser 219 Patienten (86,7%) auch nach sechs Monaten erhalten blieb oder sich noch weiter verbesserte (*Yazici et al. 2009a*).

Personen, die in der offenen Verlängerung nach einem Jahr von MTX allein auf Abatacept/MTX umgestellt wurden, zeigten nun auch eine geringere Zunahme von Gelenkserosionen als unter MTX alleine (*Genant et al. 2008*, siehe Abbildung 4), und die meisten Patienten zeigten auch nach fünf Jahren keine Progression der Gelenkszerstörung (*Genant et al. 2009*).

ATTAIN-Studie (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNFα INadequate responders). In diese doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie wurden in insgesamt 89 internationalen Prüfzentren 391 Patienten eingeschlossen, die nicht oder unzureichend auf eine Therapie mit einem TNFα-Hemmer ansprachen. Die Patientenpopulation umfasste eine Gruppe, bei der diese vorherige Behandlung schon länger zurücklag, sowie eine Gruppe, die von der vorherigen Behandlung direkt auf eine Behandlung mit Abatacept wechselte. So wurde versucht, zwischen direktem Wechsel des Biologikums und einer Auswaschphase zu unterscheiden. Die Patienten erhielten sechs Monate lang entweder Abatacept (n=258; 10mg/kg KG) oder Plazebo (n=133), wobei die „disease modifying antirheumatic drugs" (DMARDs) weiter geführt werden konnten. Nach Ablauf der sechs Monate konnten alle Patienten – auch Plazebopatienten – in eine auf 4,5 Jahre angelegte, offene Behandlungsphase mit Abatacept eintreten. Wie in der Doppelblindphase konnten DMARDs weitergeführt werden.

Nach sechs Monaten wurden die primären Endpunkte ACR20 und HAQ-DI um mindestens 0,3 – also mehr als die als klinisch bedeutend definierte Änderung von 0,22 Punkten – erhoben (*Genovese et al. 2005*). Schon nach 15 Tagen, also nach einer einzigen Infusion mit Abatacept oder Plazebo, erreichten signifikant mehr Patienten unter Abatacept als unter Plazebo eine ACR20-Verbesserung (18% vs. 5%; p<0,001), und ACR20 stieg über den Behandlungszeitraum weiter an (50,4% vs. 19,5%; p<0,001). Dabei erbrachte die Stratifikation identische Ergebnisse, unabhängig davon, ob der TNFα-Hemmer ausgewaschen wurde oder nicht. Ein klinisch relevanter Anstieg des HAQ um ≥0,3 wurde in der Doppelblindphase bei mehr Patienten unter Abatacept als unter Plazebo erzielt (47,3% vs. 23,3%; p<0,001). Diese Verbesserung war ausgeprägter bei Patienten, die eine geringere Funktionsbeeinträchtigung als Ausgangswert angegeben hatten. DAS28-Remissionen und LDAS wurden in die-

ser schwierig zu behandelnden Kohorte nach sechs Monaten unter Abatacept öfter als unter Plazebo beobachtet (17,1% vs. 3,2% und 10% vs. 0,8%; jeweils p<0,001; *Genovese et al. 2005*).

ATTEST-Studie (Abatacept or Infliximab vs. Plazebo, a Trial for Tolerability, Efficacy and Safety in Treating rheumatoid arthritis). Die ATTEST-Studie war eine multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept oder Infliximab versus Plazebo. Primärer Studienendpunkt waren die DAS-Veränderungen unter Abatacept im Vergleich zu Plazebo nach sechs Monaten (*Schiff et al. 2008*). Die Studie wurde insgesamt ein Jahr doppelblind geführt.

Es waren Patienten mit RA eingeschlossen, die auf MTX (15mg/Woche) über einen Zeitraum von drei Monaten unzureichend angesprochen hatten. Sie wurden im Verhältnis 3:3:2 auf Abatacept (10mg/kg KG alle vier Wochen, n=156), auf den TNFα-Antagonisten Infliximab (3mg/kg KG alle acht Wochen, n=165) und Plazebo (alle vier Wochen, n=110) randomisiert. MTX wurde weiter verabreicht. Die klinische Prüfung war nicht auf einen direkten Vergleich der Effektivität von Abatacept und Infliximab ausgelegt und erlaubte diesen aufgrund einer zu geringen Fallzahl auch nicht. Es wurden aber Substudienvergleiche von Infliximab und Abatacept jeweils versus Plazebo angestellt. Die klinischen und demografischen Daten waren für alle drei Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar (mittlerer HAQ-DI 1,7 und DAS28 6,8).

Nach sechs Monaten waren unter Abatacept signifikant höhere Reduktionen des mittleren DAS28-ESR zu beobachten als unter Plazebo (-2,53 vs. -1,48; p<0,001). Ähnliches galt für Infliximab vs. Plazebo (-2,25 vs. -1,48; p<0,001). Nach einem Jahr betrug die DAS28-ESR-Reduktion -2,88 unter Abatacept und -2,25 unter Infliximab. In den Abatacept- und Infliximab-Subgruppen ergaben sich für ACR20 Ansprechraten von 72,4% und 55,8%, für ACR50 waren es 45,5% resp. 36,4%, für ACR70 waren es 26,3% resp. 20,6%. Wie in der AIM-Studie (s.o.) war auch in ATTEST ein großer Plazeboeffekt vor allem bei ACR20 zu beobachten, nach 197 Tagen hatten 41,8% der Plazebopatienten ein ACR20-Ansprechen verglichen mit 66,7% der Abatacept- und 59,4% der Infliximab-Patienten (p<0,001 bzw. p=0,006). Eine Remission gemäß DAS28 trat numerisch öfter in der Abatacept- als in der Infliximab-Subgruppe ein (18,7% und 12,2%). Im Zeitraum von sechs Monaten bis zu einem Jahr wurden weitere Verbesserungen beobachtet.

AGREE-Studie (Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in MTX-naive patients with Early Erosive RA). In diese doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-IIIb-Studie wurden erstmals Patienten mit früher RA eingeschlossen (*Westhovens et al. 2009c*). Die Studienpopulation bestand aus 509 zuvor noch nicht mit MTX behandelten Patienten, die RF-positiv und/oder ACP-positiv (ACP, anti-cyclic citrullinated peptide type 2; RF, Rheumafaktor) waren und bereits radiografisch bestätigte Gelenkserosionen zeigten, also Fälle mit ungünstiger Prognose. Die Patienten hatten bei Studieneintritt eine kurze Erkrankungsdauer von durchschnittlich 6,5 Monaten bei einer hohen Krankheitsaktivität – mittlerer DAS28-CRP 6,3; mittlerer HAQ-DI 1,7 und durchschnittlich 31 bzw. 22,4 druckempfindliche bzw. geschwollene Gelenke. Sie erhielten randomisiert entweder Plazebo (n=253) oder Abatacept in der bereits zugelassenen Dosierung (n=256) und zusätzlich MTX, dessen Dosis stufenweise auf eine Enddosis von 15 bis 20mg/Woche gesteigert wurde. Niedrige Dosierungen oraler Kortikosteroide (bis zu 10mg Prednisolon/Tag) waren erlaubt, ebenso nach Ablauf von sechs Monaten nicht biologische DMARDs. Primäre Endpunkte waren DAS28-Remissionen nach einem Jahr bzw. Gelenkserosion, die gemäß Genant-Score beurteilt wurde.

Insgesamt beendeten 90,6% der Abatacept- und 89,7% der Plazebopatienten den einjährigen doppelblinden Abschnitt. Bereits am 57. Studientag erreichten mehr Abatacept/MTX-Patienten eine DAS28-CRP-Remission als Plazebo/MTX-Patienten (p<0,01). Der Trend setzte sich über den gesamten Studienzeitraum fort, und in der Ein-Jahres-Auswertung wurde mit 41,4% versus 23,3% ein statistisch hochsignifikanter Unterschied beobachtet (p<0,001). Der Anteil der Patienten, die ein ACR50- bzw. ACR70-Ansprechen erreichten, war in der Abatacept-Gruppe signifikant höher, 54,7% versus 42,3% bzw. 42,6% versus 27,3% (p<0,001 für beide). Das ACR90-Ansprechen war nach einem Jahr in der Abatacept-Gruppe mehr als doppelt so hoch (16,4% vs. 6,7%, p=0,001). Nach dem Genant-Score war die radiografisch beurteilte Progression der Gelenkzerstörung in der Abatacept-Gruppe signifikant niedriger, sowohl nach dem Gesamtscore (p=0,040) als auch nach dem Erosionsscore (p=0,033).

5.3. Phase-IIIb-Studien bei Erwachsenen (s.c.)

ACQUIRE (Abatacept comparison of sub[qu]cutaneous (sc) versus intravenous (iv) in inadequate responders to Methotrexate). In dieser doppelblinden Phase-IIIb-Studie mit Double-Dummy-Design wurden s.c. und i.v. Applikation von Abatacept miteinander verglichen (*Genovese et al. 2011*). Eingeschlossen waren 1.457 Patienten, die auf MTX nicht adäquat angesprochen hatten. Im experimentellen Arm (n=736) erhielten die Patienten an Tag 1 eine einmalige i.v. Loading-Dose (10mg/kg KG) und zusätzlich s.c. 125mg Abatacept, danach wöchentliche Injektionen von 125mg Abatacept. Im Kontrollarm (n=721) wurde Abatacept in einer Dosierung von 10mg/kg KG an den Tagen 1, 15 und 29 und danach alle vier Wochen infundiert. MTX wurde in beiden Armen mit einer medianen Dosierung von 16,3mg/Woche weiter verabreicht. Primärer Endpunkt zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit der Subkutan-Applikation war das ACR20-Ansprechen nach sechs Monaten.

Insgesamt 94,2% der Patienten im s.c.-Arm und 93,8% im i.v. Arm schlossen die Studie mit einer Laufzeit von sechs Monaten ab. Gemäß ACR20-Ansprechen war die s.c. Applikation nicht unterlegen. Zum Zeitpunkt sechs Monate betrug die ACR20-Rate der „Per-protocol"-Population für s.c. versus i.v. Anwendung 76,0% versus 75,8% mit überlappenden Konfidenzintervallen (95%CI 72,9-79,2 bzw. 72,6-79,0). Die Parameter Beginn und Ausmaß des Ansprechens, Krankheitsaktivität, Verbesserung der Funktionalität und auch die von Patienten beurteilten Ergebnisse waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Studienergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Nach Abschluss der doppelblinden Phase wechselten 1.372 Patienten in die offene Verlängerungsstudie (*Genovese et al. 2012*). Bei der Langzeitauswertung mit einer medianen Abatacept-Exposition von 33 Monaten waren 82,7% der Patienten noch unter Therapie. ACR20-, HAQ-DI- und DAS28-Ansprechen waren auch in der Verlängerung erhalten geblieben (siehe Tabelle 3).

ATTUNE (Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy). In dieser einarmigen, offenen Phase-IIIb-Studie mit einer Laufzeit von zwölf Monaten wurden 123 Patienten, die vier

Tabelle 3: Phase-IIIb-Studien zur subkutanen Anwendung von Abatacept

Referenz	Studien-name	n	Dauer (Mo)	Design	Ergebnis
Genovese et al. 2011	ACQUIRE	1.457 (736 721)	6	Abatacept/MTX s.c. vs. i.v.	ACR20 76,0 vs. 75,8% ACR50 51,5 vs. 50,3% ACR70 26,4 vs. 25,1% HAQ-DI≥0,3 68,2 vs. 63,8% DAS28-CRP<2,6 24,2 vs. 24,8%
Genovese et al. 2012	ACQUIRE Extension	1.372 (685 687)	32	Abatacept/MTX s.c. vs. i.v.	HAQ-DI≥0,3 74 vs. 70% DAS28-CRP<2,6 39 vs. 35%
Keystone et al. 2012	ATTUNE	123	12	Switch: i.v. → s.c. Abatacept	Baseline/nach 3 Mo/nach 12 Mo LDAS 43,4/54,6/51,3% DAS28-CRP<2,6 32,0/38,7/39,8% HAQ-DI 0,69/0,86/0,90
Kaine et al. 2012	ALLOW	270	3x12 Wo	Induktion, Absetzen, Reinduktion vs. kontinuierlich	niedrige, mit i.v. Gabe vergleichbare Immunogenität Start-und-Stopp-Regime ist sicher und effektiv
Weinblatt et al. 2013a	AMPLE	646 (318 328)	12	Abatacept/MTX vs. Adalimumab/MTX	ACR20 64,8 vs. 63,4% ACR50 46,2 vs. 46,0% ACR70 29,2 vs. 26,2% DAS28-CRP ≤3,2 59,3 vs. 61,4% HAQ-DI≥0,3 60,4 vs. 57,0%
			24	Abatacept/MTX vs. Adalimumab/MTX	ACR20 59,7% vs. 60,1% ACR50 44,7% vs. 46,6% ACR70 31,1% vs. 29,3% ACR90 14,5% vs. 8,2% DAS28-CRP ≤3,2 65,3% vs. 68,0%

ACR20/50/70=Reduktion der Aktivität gemäß American College of Rheumatology um 20/50/70%; DAS28-CRP=DAS28 basierend auf C-reaktivem Protein; HAQ-DI≥0,3=Ansprechen gemäß Health Assessment Questionnaire/HAQ-Disability-Index; Mo=Monate; MTX=Methotrexat; Wo=Wochen

Jahre oder länger Abatacept i.v. im Rahmen der Extension-Studien AIM oder ATTAIN erhalten hatten, auf die neue s.c. Applikation umgestellt (*Keystone et al. 2012*). Zu Studienbeginn hatten 43,4% der Patienten eine geringe Krankheitsaktivität (Mittelwerte für DAS-CRP 3,4 und HAQ-DI 0,94). Die erste wöchentliche Subkutan-Dosis von 125mg wurde im Abstand von höchstens 30 Tagen nach der letzten Infusion verabreicht. Auf die gleichzeitige Loading-Dose-Infusion an Tag 1 wie bei der Neueinstellung auf s.c. Abatacept wurde hier verzichtet. Primäres Studienziel war die Sicherheit während der ersten drei Monate nach der Umstellung.

Nach drei Monaten erhielten noch 97,6% der Patienten wöchentliche Abatacept-Injektionen, und es gab keine Studienabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit. Der Anteil an Patienten in stabiler Remission blieb im Studienverlauf gleich, und bei den Scores DAS28-CRP, HAQ-DI und LDAS zeigte sich bis zu einem Follow-up von zwölf Monaten keine wesentliche Änderung. Das galt unabhängig davon, ob die Patienten zuvor inadäquat auf MTX oder TNFα-Blocker angesprochen hatten (Wechsel aus AIM- bzw. ATTAIN-Extension). Die geänderte Applikationsform hatte auch nur begrenzten Einfluss auf die Immunogenität des Antikörpers.

ALLOW (Evaluation of Abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety). Diese Studie untersuchte speziell die Entwicklung von Antikörpern gegen den CTLA4-Rezeptor bzw. Abatacept bei Absetzen und Reinduktion sowie den Einfluss einer Seropositivität auf spätere Nebenwirkungen und Wirksamkeit des Immunmodulators. In einer zwölfwöchigen offenen Induktionsphase (Phase I) erhielten alle 270 eingeschlossenen Patienten s.c. 125mg Abatacept einmal wöchentlich inklusive der i.v. Loading-Dose am ersten Tag plus MTX (*Kaine et al. 2012*). Daran schloss sich eine zwölfwöchige Doppelblindphase an, in der Responder 2:1 zwischen Plazebo und Abatacept randomisiert wurden (Phase II, n=120). In Phase III setzten alle Patienten im Abatacept-Arm die Therapie wie gehabt fort (n=40), und Plazebopatienten wurden entweder gemäß Standardprotokoll wieder auf Abatacept eingestellt (n=35) oder erhielten eine Plazebo-Loading-Dose plus s.c. Abatacept (n=44). Koprimäre Endpunkte waren die mittels ELISA bestimmte Immunogenität sowie die Sicherheit am Ende von Phase II.

Es gab einen nicht signifikanten Anstieg der Immunogenität nach Absetzen von Abatacept in Phase II. Sieben von 73 Patienten (9,6%) in der Plazebogruppe entwickelten Anti-CTLA4-T- (n=6) bzw. Anti-Abatacept-Antikörper (n=1), hingegen keiner der 38 Patienten in der Abatacept-Gruppe (p=0,119). Aber keiner der sieben seropositiven Patienten erlitt schwere medikationsbedingte Nebenwirkungen bei der Reinduktion, weder mit Plazebo- noch mit Abatacept-Loading-Dose. Nur zwei dieser Patienten waren auch am Ende von Phase III noch seropositiv getestet, in der Abatacept-Gruppe wurde zu diesem Zeitpunkt bei einem von 38 Patienten (2,6%) Anti-CTLA4-T-Antikörper nachgewiesen. Am Ende von Phase III war bei sechs der sieben zuvor seropositiven Patienten ein Ansprechen gemäß DAS28 und/oder HAQ-DI gegeben.

Die Immunogenität von s.c. Abatacept ist ähnlich gering wie bei i.v. Anwendung und wird durch eine Unterbrechung von drei Monaten und Reinduktion nicht relevant beeinflusst. Das Start-und-Stopp-Regime wurde gut toleriert und hatte nur wenig Einfluss auf Sicherheit und Wirksamkeit.

5.4. Biologika im Vergleich

ATTEST war die erste Studie, in der zwei Biologika – Abatacept und Infliximab – gegenüber demselben Plazeboarm untersucht wurden. Diese Studie ist jedoch für einen direkten Wirksamkeitsvergleich beider Therapien nicht valide, da sie nicht prospektiv dafür ausgelegt war. Inzwischen liegt mit der AMPLE-Studie eine prospektive, randomisierte Head-to-Head-Studie vor, in der Abatacept/MTX mit einem Standard-TNFα-Hemmer, Adalimumab/MTX, verglichen wurde.

AMPLE (Abatacept versus Adalimumab comparison in biologicnaiveRA subjects with background Methotrexate). In dieser für eine Laufzeit von zwei Jahren geplanten multizentrischen Phase-IIIb-Studie wurden 646 Patienten eingeschlossen, die auf MTX inadäquat angesprochen und zuvor noch keine anderen Biologika erhalten hatten (*Weinblatt et al. 2013a*). Abatacept wurde ohne i.v. Loading-Dose in einer Dosierung von 125mg s.c. jede Woche verabreicht, die Adalimumab-Dosierung betrug 40mg s.c. alle zwei Wochen. Zusätzlich erhielten alle Patienten 15–25mg MTX pro Woche. Primärer Endpunkt war die Nichtunterlegenheit von Abatacept, zu bestimmen anhand der ACR20-Verbesserung nach einem Jahr. Dabei waren die klinischen Prüfer bezüglich der Therapieart verblindet.

Alle Wirksamkeitsparameter zeigten vergleichbare Ergebnisse. Auch die Ansprechkinetik war bei beiden Therapien gleich (siehe Abbildung 5). Am Tag 29 hatten 42,5% der Patienten im Abatacept- und 47,6% der Patienten im Adalimumab-Arm ein ACR20-Ansprechen erreicht, nach einem Jahr 64,8% vs. 63,4% (siehe auch Tabelle 3) damit wurde der primäre Studienendpunkt – Nichtunterlegenheit von Abatacept bezüglich der ACR20-Ansprechrate nach 1 Jahr – erreicht. Die DAS28-CRP-Scores zeigten für Abatacept im Mittel eine Verbesserung um -2,30, für Adalimumab um -2,27. Bei beiden Therapien hatten nach einem Jahr annähernd gleich viele Patienten (59,3% vs. 61,4%) eine niedrige Krankheitsaktivität, d.h. einen DAS28-CRP-Score ≤3,2. Auch die Verbesserungen im HAQ-DI-Score waren vergleichbar: nach 29 Tagen 42,8% vs. 44,8% und nach einem Jahr 60,4% vs. 57,0%.

Die 2-Jahres-Ergebnisse der AMPLE-Studie bestätigten in vollem Umfang die Gleichwertigkeit der Therapie mit Abatacept und Adalimumab (*Schiff et al. 2013*). Die Ansprechraten ACR20, ACR50, ACR70 und ACR90 waren in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch, ebenso der Anteil von Patienten mit DAS28-CRP-Werten ≤3,2 und <2,6. Auch die radiologischen Gelenkveränderungen, gemessen anhand des Sharp-Gesamtscores (modifiziert nach van der Heijde) und der Subscores für erosive Veränderungen und Gelenkspaltverschmälerung, sowie der Anteil von Patienten ohne messbare radiologische Progression waren in der Abatacept-Gruppe vergleichbar mit denen in der Adalimumab-Gruppe.

Metaanalysen. Weitere direkte Vergleiche von Abatacept mit anderen TNFα-Hemmern (Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab), dem IL-6- Blocker (Tocilizumab) und B-Zell-depletierenden Therapien (Rituximab) gibt es derzeit nicht.

Ein indirekter Vergleich gängiger Biologika in einem Cochrane-Review ergab ähnliche Wirkstärken in den Metaanalysen der jeweiligen klinischen Prüfungen (*Singh et al. 2009*, siehe Tabelle 3). Dabei wurden die vorherige Behandlung, Krankheitsdauer und funktionelle Einschränkung der Patientengruppen aber nicht berücksichtigt.

Nach einer Bayes´schen Metaanalyse, die Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Rituximab auf Basis von 13 plazebokontrollierten Studien mit mindestens 24-monatiger Laufzeit verglich, scheint Abatacept nach sechs Monaten ähnlich wirksam zu sein wie die anderen Biologika (EPAR Scientific Discussion for Orencia 2010). Auch eine vor Kurzem publizierte Metaanalyse von sieben Studien mit Biologika plus MTX bei MTX-naiven Patienten mit früher RA (Laufzeit 52 bis 54 Wochen) schreibt Abatacept dieselbe Wirksamkeit bezüglich klinischer Remissionen zu wie den drei TNFα-Hemmern Adalimumab, Etanercept und Infliximab (*Schiff et al. 2011, Kuriya et al. 2010*).

Eine Literatursuche zur Langzeitwirksamkeit aus „Open label extension"-Studien von TNFα-Blockern und Abatacept wurde für den European Public Assessment Report (EPAR) durchgeführt. Sowohl die absolute Response (ACR50 und DAS28) als auch die Retentionsraten sind nach vier Jahren mit Abatacept vergleichbar oder höher als mit den drei TNFα-Blockern Etanercept, Adalimumab und Infliximab (Retentionsrate: 73% für Abatacept, 56%–74% für TNFα-Blocker).

5.5. Lebensqualität

Schmerzen, Müdigkeit, Behinderungen und Verlust der Selbstständigkeit beeinträchtigen die Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Polyarthritis (*Heiberg & Kvien 2002, Kosinski et al. 2002*). Zur Erfassung der Lebensqualität wird in klinischen Prüfungen oft der SF-36-Fragebogen eingesetzt. Die Antworten sind naturgemäß subjektiv und unterliegen einer persönlichen Werteallokation. Auch ist es in der täglichen Praxis kaum möglich, den unter Studienbedingungen extern finanzierten Aufwand einer Auswertung von 36 Fragen zu betreiben. Da die Lebensqualität eine große Bedeutung hat, wird es künftig möglicherweise notwendig sein, sie mit geeigneten Instrumenten auch unter Alltagsbedingungen zu dokumentieren. Wiewohl die Lebensqualität zu den sogenannten „patient reported outcomes" (PRO) gehört, ist zu beachten, dass Fragebögen zu Funktion, Schmerz und globaler Krankheitsbeurteilung (etwa HAQ, RAPID etc.) nur eingeschränkt für die Erfassung der Lebensqualität geeignet sind.

In plazebokontrollierten Zulassungsstudien mit Abatacept zeigten die mittleren Ausgangswerte für die Patienten mit RA Lebensqualitätswerte, die mehr als zwei Standardabweichungen unter der Norm für die amerikanische Bevölkerung lagen – mit der therapeutischen Intervention durch Abatacept wurde eine Normalisierung erreicht (*Shergy 2009*). Aus dem HAQ in der Studie von Moreland et al. (*2002*) ging hervor, dass sich 16% der Teilnehmer der Abatacept-Gruppe und acht Prozent der Plazebogruppe nicht mehr beeinträchtigt fühlten. Es verbesserten sich unter Abatacept alle Parameter des SF-36 sowie ihre Summenwerte über das klinisch relevante Mindestmaß hinaus (*Kremer et al. 2003*).

In der AIM-Studie gaben 66,8% der Patienten in der Abatacept/MTX-Gruppe bis zum Ende des zweiten Jahres eine bedeutsam verbesserte Funktion in den HAQ-Fragebögen an (*Kremer et al. 2008*). Jene Patienten, die erst nach der doppelblinden Kontrollphase mit Abatacept begannen und daher nur ein Jahr behandelt wurden, erreichten nach der einjährigen Verlängerungsphase ähnliche Verbesserungen in Lebensqua-

lität, Gelenksfunktion, Schlaf und Müdigkeit wie die über zwei Jahre behandelte Gruppe. Die Müdigkeit verbesserte sich um 30,9% (*Dougados 2006*).

Besonders deutlich war die Verbesserung der Lebensqualität in der ATTAIN-Studie, also bei Patienten, die mit TNFα-Inhibitoren nicht ausreichend behandelbar waren (*Westhovens et al. 2006*). Hier ergaben sich in allen Subskalen des SF-36 deutliche Anstiege in die Normalwerte hinein, und insbesondere die Einschränkungen der körperlichen Aktivität waren nach Abatacept auch nach der Nachbeobachtungphase signifikant verbessert (*Genovese et al. 2008*). Die klinisch relevanten Verbesserungen bei der Lebensqualität sowie bei Schmerzen, Schlafstörungen und Müdigkeit wurden noch nach zwei Jahren berichtet (*Genovese et al. 2005*). Auch von der AGREE-Studie wurden signifikante Verbesserungen der Lebensqualität berichtet, gemessen nach den physischen bzw. mentalen Subskalen des SF36 (11,68 vs. 9,18 bzw. 8,15 vs. 6,34 in der Ein-Jahres-Auswertung, *Westhovens et al. 2009c*). In ATTEST ergaben sich nach einem Jahr in der Abatacept-Gruppe häufiger Verbesserungen der Lebensqualität und der Funktion, als dies bei der eingesetzten niederen Infliximab-Dosierung der Fall war (*Schiff et al. 2008*). Ähnliche Erfolge sind mit TNFα- und IL6-Blockade zu erreichen.

5.6. Patientenregister

Das deutsche Biologika-Register RABBIT untersucht die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von neuen Therapien und damit auch von Abatacept im rheumatologischen Alltag über einen Zeitraum von fünf Jahren. Aktuell sind insgesamt 11.316 Patienten eingeschlossen, davon 339 unter Abatacept (Stand 1. Februar 2013, www.biologika-register.de/index.php?page=ergebnisse&lang=de). Der Anteil an Abatacept-Patienten entspricht mit rund drei Prozent den Verhältnissen des österreichischen Biologika-Registers (www.bioreg.at). Erste Daten von RABBIT zur Krankheitsaktivität unter Abatacept wurden bereits publiziert (*Hierse et al. 2009*): Bis Mai 2009 waren 183 Patienten eingeschlossen, darunter 80% Frauen. Das mittlere Alter betrug 54,5 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer neun Jahre, und 73% der Patienten waren Rheumafaktor-positiv. Vorangegangene Therapien waren Adalimumab (75%), Etanercept (70%), Infliximab (37%) und Rituximab (10%). Die Patienten hatten vor Abatacept durchschnittlich fünf Biologikatherapien erhalten. Von 135 Patienten mit einem sechsmonatigen Follow-up erzielten 55% eine gute oder eine moderate EULAR-Response. Der mittlere DAS28 veränderte sich von 5,6 bei Baseline auf 4,4 nach sechs Monaten. Abatacept zeigte also bei dieser schwierigen „Real-life"-Population nach sechs Monaten ein signifikantes Therapieansprechen.

5.7. Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die JIA ist definiert als chronisch destruierende Gelenksentzündung mit einem Erkrankungsbeginn unter 16 Jahren und einer Dauer von mindestens sechs Wochen bis zu drei Monaten, wenn die chronische Entzündung nicht anders erklärbar ist. Subformen sind in einer Nomenklatur der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) dargestellt (*Petty et al. 2004*).

AWAKEN (Abatacept Withdrawal study to Assess efficacy and safety in Key Endpoints in juvenile idiopathic arthritis Not responding to current treatment). Diese Phase-III-Studie der Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) und der Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) untersuchte bei insgesamt 190 Kindern im Alter von sechs bis 17 Jahren die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept nach unzureichendem Ansprechen auf MTX und/oder TNFα-Inhibitoren (*Ruperto et al. 2008*). In einer offenen Studienphase wurde Abatacept (10mg/kg KG) i.v. in Abständen von 28 Tagen über vier Monate verabreicht. Das Ansprechen der Kinder (ACR-Pedi) wurde gemäß den pädiatrischen Kriterien des ACR in sechs Variablen erfasst: (1) Zahl der entzündlichen Gelenke, (2) Zahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung, (3) ärztliche Globaleinschätzung des Zustands des Patienten, (4) Einschätzung des Gesundheitszustands ihres Kindes durch die Eltern, (5) Beurteilung der täglich notwendigen möglichen Fertigkeiten des Kindes und (6) Messungen der Entzündungsaktivität (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CRP). Ein ACR-Pedi-30/50/70 bedeutet eine Verbesserung um 30%, 50% und 70% oder mehr in mindestens drei der sechs angegebenen Variablen bei einer Verschlechterung um 30% oder mehr in maximal einer Variablen. Von 170 Kindern, die die offene Studienphase beendeten, sprachen 47 nicht auf Abatacept an.

Kinder, bei denen ein Ansprechen zu beobachten war, wurden 1:1 auf Abatacept und Plazebo randomisiert weiterbehandelt. Im Plazeboarm waren – statistisch nicht signifikant – mehr Kinder, die ursprünglich TNFα-Inhibitoren erhalten hatten. Erster Endpunkt dieser doppelblinden Studienphase war die Zeit bis zu einem Schub, definiert als Verschlechterung um mindestens 30% in mindestens drei der sechs Variablen bei einer Verbesserung um 30% in nicht mehr als einer Variablen. Bei signifikant mehr Kindern im Plazeboarm als unter Abatacept waren in der Doppelblindphase Schübe zu verzeichnen (53% vs. 20%; p=0,0003). Während die Schübe im Plazeboarm nach median sechs Monaten auftraten, waren bis zu diesem Zeitpunkt zu wenige derartige Ereignisse im Abatacept-Arm zu verzeichnen, um eine mediane Zeitspanne zu errech-

Tabelle 4: Wichtige klinische Studien zur Sicherheit von Abatacept

Referenz	Studienname Akronym	Dauer (Monate)	n	Patienten	Studiendesign	Schwerwiegende Infektionen (SAE) DMARD vs. TNFα-H, %
Weinblatt et al. 2006	IM101-031 ASSURE*	12	482 959	Aktive RA	DMARD vs. TNFα-H/Pred DMARD vs. TNFα-H/Pred + A	1,7 vs. 1,6 2,6 vs. 5,8
Schiff et al. 2009	IM101-064 ARRIVE**	6	597 449	Aktive RA trotz TNFα-H	Direct Switch vs. Washout	(11 vs. 9,4)

** Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, Cochrane Review (Maxwell & Singh 2009) ** Offene Sicherheitsstudie*
A=Abatacept (10mg/kg); DMARD=Disease Modifying Antirheumatic Drugs; Pred=Prednisolon (<10mg); RA=Rheumatoide Arthritis; SAE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TNFα-H=Tumornekrosefaktor-Hemmer

nen (p=0,0002). Das Risiko für einen Schub im Abatacept-Arm war im Vergleich zum Plazeboarm um ein Drittel vermindert (Hazard Ratio 0,31; CI 95% 0,16–0,95). Bei Kindern, die weiterhin Abatacept erhielten, waren auch deutlich bessere ACR-Pedi-50- (77% vs. 52%) und ACR-Pedi-70-Ansprechen (53% vs. 31%) zu beobachten. Das ACR-Pedi-30-Ansprechen war in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich (82% vs. 69%).

Nach Abschluss der Doppelblindphase wurden Responder (58 Patienten aus dem Abatacept-Arm, 59 Patienten aus dem Plazeboarm) und Non-Responder aus der ersten offenen Phase (36 Patienten) in eine offene Langzeitverlängerungsstudie eingeschlossen und erhielten nun alle 10mg/kg KG Abatacept alle vier Wochen (*Ruperto et al. 2010a*). Patienten, die durchgehend den Immunmodulator erhalten hatte, zeigten nach 589 Tagen hohes Ansprechen (ACR-Pedi-30/50/70/90 und 100: 90%, 88%, 75%, 57% und 39%). Von den Patienten, die direkt aus der offenen Anfangsphase in die Verlängerung gewechselt hatten (frühere Non-Responder), erreichten 73%, 64%, 46%, 18% bzw. 5% ein ACR-Pedi-30/50/70/90/100-Ansprechen. Auch mit einem Follow-up bis zu sieben Jahren bestätigte sich die gute Langzeitverträglichkeit und -wirksamkeit von Abatacept bei JIA-Patienten (*Lovell et al. 2012*).

Abatacept verbesserte die Lebensqualität der Kinder mit JIA (*Ruperto et al., 2010b*) gemessen an täglicher Teilnahme an Aktivitäten, Schlafqualität und Schmerzempfinden.

6. Verträglichkeit

Im Rahmen eines umfassenden Studienprogramms wurde das Sicherheitsprofil von Abatacept bereits über mehr als 12.132 Patientenjahre getestet (*Hochberg et al. 2010*). Die der europäischen Arzneimittelbehörde EMA vorliegenden Daten belegen die Eignung von Abatacept in Kombination mit MTX als bewährte Therapieoption für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich mindestens eines TNFα-Hemmers nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Wichtige Daten zur klinischen Sicherheit von Abatacept sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Bei jeder Form der Immunsuppression muss die Zahl der Infektionen erhoben werden. In der Pilotstudie von Moreland ohne begleitende DMARD-Therapie war die Zahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den Verumgruppen geringer als in der Plazebogruppe (4% vs. 13%; *Moreland et al. 2002*). Ein Patient unter Abatacept entwickelte eine septische Arthritis. Infusionsreaktionen waren in den Verum- und Plazebogruppen ähnlich häufig. Nach der Infusion berichteten in dieser Pilotstudie 30% der Teilnehmer in jeder Gruppe über unerwünschte Ereignisse. Es wurden keine Antikörper gegen die Testsubstanzen gebildet (*Moreland et al. 2002*).

In der Phase-IIb-Dosisfindungsstudie (*Kremer et al. 2005*) wurde Abatacept gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis, Kopfschmerz und Übelkeit. Sie traten bei Verum- und Plazebopatienten vergleichbar häufig auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden seltener unter Abatacept in einer Dosierung von 10mg/kg KG berichtet als unter 2mg/kg KG und als in den Plazebogruppen, ebenso Studienabbrüche. Atemwegsinfektionen wurden bei fünf Patienten unter 10mg/kg KG Abatacept und bei einem Plazebopatienten berichtet. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung entwickelten öfter unerwünschte Effekte unter Abatacept als unter Plazebo.

In der AIM-Studie (*Kremer et al. 2006a*) wurden Patienten, die auf MTX nicht ausreichend angesprochen hatten, mit Abatacept oder Plazebo behandelt. Unerwünschte Ereignisse in der Verumgruppe waren nicht signifikant erhöht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren unter Abatacept etwas häufiger (15% vs. 11%), dieser Unterschied erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz. Sowohl die Zahl schwerwiegender Infektionen (2,5% vs. 0,9%) als auch die der Infusionsreaktionen (8,8% vs. 4,1%) war unter Abatacept höher. Je ein Tuberkuloseverdachtsfall ereignete sich in der Abatacept- und Plazebogruppe.

In der ATTAIN-Studie (*Genovese et al. 2005*) erhielten 258 Patienten nach TNFα-Hemmer-Versagen Abatacept zusätzlich zu einem DMARD, in 75% der Fälle MTX. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen unter Abatacept und Plazebo war vergleichbar (10% und 11%), ebenso waren die Abbruchraten vergleichbar. Infektionen waren in der Abatacept-Gruppe leicht, jedoch statistisch nicht signifikant vermehrt (37% vs. 32%), ebenso Infusionsreaktionen (5% vs. 3%).

Schiff et al. (2008) berichteten in der ATTEST-Studie über eine geringere Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Abatacept (9,6% vs. 18,2%) einschließlich schwerwiegender Infektionen (1,9% vs. 8,5%) nach einem Jahr Therapie (10mg/kg KG alle vier Wochen) im Vergleich zu einer Infliximab-Therapie (3mg/kg KG alle acht Wochen).

Die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie 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 erhalten hatten (*Weinblatt et al. 2006*). Hier wurden 1.441 Patienten randomisiert, über ein Jahr zusätzlich zu einem traditionellen DMARD (89,2% der Patienten) oder einem anderen Biologikum (10,7% der Patienten) Abatacept oder Plazebo zu erhalten. In beiden Gruppen war MTX mit 80,7% bzw. 80,4% das häufigste nicht biologische DMARD. Bei den Biologika wurden überwiegend TNFα-Blocker verwendet, zu 64,1% bzw. 65,6% Etanercept. Vergleichbar häufig waren unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche insgesamt. Die Zahl schwerwiegender Infektionen lag jedoch unter Abatacept höher als in der Plazebogruppe (2,9% vs. 1,9%). In der Gruppe, die eine Biologika-Basistherapie und zusätzlich Abatacept erhielt, waren sowohl Studienabbrüche (8,7% vs. 3,1%) als auch schwerwiegende Infektionen (5,8% vs. 1,6%) signifikant häufiger als in der Gruppe, die Abatacept kombiniert mit einer herkömmlichen Basistherapie erhielt.

Diese Tendenz fanden auch Weinblatt et al. (*2007*), die den Effekt einer zusätzlichen Abatacept-Therapie zu einer bestehenden Etanercept-Therapie bei 85 Patienten untersuchten. Nach einem Jahr waren in der Kombinationsgruppe bei ähnlicher Wirksamkeit mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (16,5% vs. 2,8%) und schwerwiegende Infektionen (3,5% vs. 0%) zu beobachten (*Weinblatt et al. 2007*). Abatacept soll daher gemäß der behördlichen Zulassung nicht in Kombination mit anderen Biologika gegeben werden.

Eine Metaanalyse unter Einschluss von fünf randomisiert kontrollierten Studien fand mit Abatacept keine erhöhte Rate an schwerwiegenden Infektionen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (*Sibilia & Westhovens 2007, Salliot et al. 2009*). Eine Steigerung der Infektionsrate mit opportunistischen Erregern, intrazellulären Erregern oder Tuberkulose wurde nicht berichtet. Infusionsreaktionen waren in allen Studien insge-

samt selten und im Vergleich zur Plazebogruppe nicht signifikant erhöht. Die sechsmonatige, offen geführte ARRIVE-Studie (Abatacept Researched in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate anti-TNF response to Validate Effectiveness) bei insgesamt 1.046 Patienten zeigte, dass die Raten an (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbrüchen vergleichbar waren bei Patienten mit einer Wash-out-Phase zwischen der vorhergehenden Anti-TNFα-Therapie und der nachfolgenden Behandlung mit Abatacept und bei Patienten ohne Auswaschphase (*Schiff et al. 2009b*). Die Autoren schließen daraus, dass Abatacept bei einem direkten Switch sicher und gut verträglich ist.

In der AMPLE-Studie war die Infektionsrate mit Abatacept und Adalimumab nicht wesentlich unterschiedlich (63,2% vs. 61,3% nach 1 Jahr), wobei Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfektionen am häufigsten auftraten. Auch die Rate schwerwiegender Infektionen (2,7% vs. 2,2% nach 1 Jahr, 3,8% vs. 5,8% nach 2 Jahren) und maligner Erkrankungen (1,6% vs. 1,2% nach 1 Jahr, 2,2% vs. 2,1% nach 2 Jahren) war ähnlich. Weniger Patienten im Abatacept-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen ab (3,5% vs. 6,1% bzw. 1,3% vs. 3%, nach 1 Jahr, 3,8% vs. 9,5% bzw. 1,6% vs. 4,9% nach 2 Jahren); gleiches galt für Therapieabbrüche aufgrund von schwerwiegenden Infektionen (0% vs. 2,7% nach 2 Jahren) (*Weinblatt et al. 2013a, Schiff et al. 2013*).

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle waren meist mild und traten in der ACQUIRE-Studie mit Abatacept nicht häufiger auf als mit Plazebo (2,5% vs. 2,6%, Genovese et al. 2011). Im Vergleich mit einem TNFα-Blocker zeigte sich jedoch in der AMPLE-Studie diesbezüglich eine lokal bessere Verträglichkeit von Abatacept (3,8% vs. 9,1% lokale Reaktionen an der Einstichstelle, siehe Tabelle 5).

In der Phase-III-Studie bei Kindern (*Ruperto et al. 2008*) ist das Fehlen von schwerwiegenden Infektionen, opportunistischen Infektionen oder Autoimmunerkrankungen erwähnenswert. Der bisherige Einsatz bei Kindern ist von einer guten Verträglichkeit gekennzeichnet, auch in der Langzeitbeobachtung mit einem Follow-up bis zu sieben Jahren (*Lovell et al. 2012*).

Für die Beurteilung durch die EMA lagen Sicherheitsdaten von über 73.882 Patientenjahren vor, davon 11.657 kumulative Kurz- und Langzeitexpositionen aus Studien, rund 60.225 aus der Postmarketing-Pharmakovigilanz und rund 2.000 aus epidemiologischen Studien *(EPAR Scientific Discussion for Orencia 2010)*. Danach nimmt die Inzidenz von Infektionen nicht zu mit der Behandlungsdauer, und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen sind selten. Es wurde weder ein Risiko für Neoplasien der Haut oder des Lymphsystems noch für progressive multifokale Leukoenzephalopathien nachgewiesen. Laut aktueller Datenbank der EMA zeigen sich mit Abatacept weniger schwerwiegende und sonstige Infektionen *(EPAR Scientific Discussion for Orencia 2010)*. Über einen möglichen Zusammenhang von organspezifischen Autoimmunerkrankungen (Diabetes und autoimmune Thyroiditis) gibt es keine ausreichenden Informationen. Mit Autoimmunerkrankungen, die bei der Post-Marketing-Überwachung mit TNFα-Hemmern assoziiert wurden (autoimmune Hepatitis Typ1, aplastische Anämie, Vaskulitis, Exazerbation eines SLE oder demyelinisierende Erkrankungen), gibt es bislang mit Abatacept keinen kausalen Zusammenhang. Die EMA schlussfolgert, dass Abatacept ein besseres Sicherheitsprofil als TNFα-Hemmer oder Rituximab aufzuweisen scheint *(EPAR Scientific Discussion for Orencia 2010)*.

In einer aktuellen Analyse werteten *Weinblatt et al*. (2013b) die Sicherheit von intravenös verabreichtem Abatacept auf der Basis von 8 klinischen Studien aus. Dabei wurde differenziert zwischen einer kurzen Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten (3.173 Patienten mit 2.331 Patientenjahren) und einer langfristigen, bis zu 8-jährigen Behandlung (1. Studienjahr + offene Anschlussbehandlung; 4.149 Patienten mit 12.132 Patientenjahren). Die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen pro 100 Patientenjahren war während der gesamten Behandlung durchgehend gering (3,68 mit Abatacept vs. 2,60 mit Plazebo während des 1. Jahres; 2,87 mit Abatacept während der gesamten Behandlungsdauer). Die Häufigkeit stationär behandlungsbedürftiger Infektionen und maligner Erkrankungen war unter Abatacept gering und vergleichbar mit der Infektionsrate von RA-Patienten außerhalb klinischer Studien bzw. der Krebsinzidenz in der Allgemeinbevölkerung.

Tabelle 5: Phase-IIIb-Studie AMPLE: Lokale Reaktionen an der Einstichstelle (in %)

	Abatacept/MTX	Adalimumab/MTX
Alle lokalen Reaktionen an der Einstichstelle	3,8 * (4,1**)	9,1* (10,4**)
Hämatom	1,6	0,9
Pruritus	0,3	2,1
Erythem	0,6	4,3
Schmerzen	0	2,4
Reaktion	0,9	1,2

**p=0,006 nach 1 Jahr; **nach 2 Jahren.*
Quelle: Weinblatt et al. 2013 a, Schiff et al. 2013

7. Dosierung

Abatacept wird als 30-minütige i.v. Infusion in einer vom Körpergewicht abhängigen Dosierung verabreicht. Nach der ersten Anwendung sollte Abatacept nach zwei und vier Wochen und anschließend alle vier Wochen angewendet werden. Eine Anpassung der Dosis bei Anwendung in Kombination mit anderen DMARDs, Kortikosteroiden, Salicylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSARs) oder Analgetika ist nicht erforderlich. Eine Anpassung der Dosis ist bei Kindern erforderlich (s.u.), ältere Patienten erhalten die gewichtsadaptierte Standarddosierung für Erwachsene *(Fachinformation 2013)*.

Erwachsene. Die Dosierung zur intravenösen Anwendung erfolgt zu 500mg bei KG <60kg, 750mg bei KG 60–100kg und 1.000mg bei KG >100kg.

Eine intravenöse Loading-Dose wurde in manchen Studien verwendet, ist aber nicht als notwendig erwiesen. Bei subkutaner Anwendung wird eine 125mg-Injektion von Abatacept pro Woche verabreicht, unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

Jugendliche von sechs bis 17 Jahren. Die empfohlene Dosis beträgt 10mg/kg bei KG für Patienten unter 75kg KG. Bei Patienten über 75 kg KG sollte das gewichtsadaptierte Dosierungsschema für Erwachsene verwendet werden. Der Einsatz von Abatacept bei Kindern muss in erfahrenen pädiatrischen Institutionen und, wie es auch für MTX und TNFα-Inhibitoren zutrifft, mit der notwendigen Vorsicht erfolgen. Der Einsatz bei Kindern unter sechs Jahren ist nicht empfohlen.

8. Zulassung und Therapieempfehlungen

Abatacept wurde im Mai 2007 von der EMA in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven RA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich mindestens eines Tumornekrosefaktor-(TNF)-Inhibitors, nicht ausreichend ist oder wenn diese nicht vertragen werden (Drittlinienindikation). Im Juli 2010 wurde diese Zulassung auf einen früheren Einsatz erweitert: Abatacept kann nun bei RA auch in Kombination mit MTX als First-Line-Biologikum nach unzureichendem Ansprechen auf bereits ein oder mehrere DMARDs – darunter MTX oder TNFα-Inhibitor – angewendet werden (Zweitlinienindikation). Im Oktober 2012 wurde Abatacept auch zur subkutanen Injektion bei Erwachsenen mit RA zugelassen.

Abatacept wurde im Januar 2010 von der EMA in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der mäßigen bis schweren, aktiven, polyartikulären, juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei pädiatrischen Patienten ab sechs Jahren und älter, wenn das Ansprechen auf andere DMARDs einschließlich mindestens eines TNF-Inhibitors nicht ausreichend ist.

9. Bewertung und Aussichten

Abatacept ist der erste Vertreter einer Wirkstoffklasse, die auf dem Prinzip der gezielten Hemmung der Leukozytenstimulierbarkeit basiert. Damit ist ein weiterer Durchbruch bei der therapeutischen Immunintervention gelungen. Die bisher vorliegenden Daten sprechen für einen fixen Stellenwert von Abatacept in der Behandlung der Polyarthritis. Die bisher durchgeführten klinischen Studien zeigen, dass Abatacept primär und bei Patienten, die auf MTX oder TNFα-Inhibitoren nicht oder unzureichend ansprechen, wirksam und sicher sein und die Lebensqualität der Patienten signifikant erhöhen kann. Das Ausmaß der Verbesserungen auf

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Gerd-R. Burmester, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Viele Befunde bei der rheumatoiden Arthritis (RA) legen nahe, dass T-Lymphozyten eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen. Im Vordergrund stehen hier die HLA-Assoziationen, die Beobachtung, dass bei einer schwerwiegenden HIV-Infektion die Erkrankung in Remission übergehen kann und schließlich die Analyse aktivierter T-Lymphozyten, vor allem im Gelenk. Direkte T-Zell gerichtete Therapiemaßnahmen, zum Beispiel mit Anti-CD4-Antikörpern, waren jedoch zumeist erfolglos, was diese Hypothese vorübergehend ins Wanken brachte. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass bei einer Blockierung der Aktivität von CD4-positiven T-Zellen auch „wertvolle“ regulatorische T-Zellen angegriffen werden, sodass möglicherweise der Nettoeffekt der T-Zell gerichteten Therapie neutral ist. Eine deutliche Unterstützung der pathogenetischen Rolle von T-Zellen bei der RA ergab sich dann durch die positiven Therapiestudien, die auf der Hemmung bzw. Modulation der Co-Stimulation von T-Lymphozyten beruhen. T-Zellen brauchen mehrere Signale zur Aktivierung, so nicht nur den Kontakt mit Antigen präsentierenden Molekülen und dem T-Zell-Rezeptor, sondern auch die Aktivierung der T-Zellen über das Molekül CD28, die über die Liganden CD 80 und CD 86 vermittelt wird. Da es sich hier um eine sehr ausgeprägte T-Zell-Aktivierung handeln kann, hat die Natur ein negatives Signal geschaffen, das als CTLA4 oder CD152 bezeichnet wird. Dieses bremst die T-Zell-Aktivierung.

Ein bedeutsamer Schritt in der Entwicklung von therapeutischen Molekülen war nun die Generierung von Abatacept, das aus der extrazellulären Domäne des CTLA4-Proteins besteht, fusioniert mit einer modifizierten FC-Region des humanen IgG1. Somit können T-Zell-Aktivierungsvorgänge bei Gabe dieses Moleküls verhindert werden. Ein umfangreiches Studienprogramm testete die Wirksamkeit dieses biologisch hergestellten Fusionsprodukts und konnte eine gute Wirksamkeit in den Phase II- und Phase III-Studien zeigen, sodass es schließlich sowohl in den USA als auch Europa zur Therapie der moderaten bis schweren RA zugelassen wurde, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich MTX oder eines (TNF)-alpha-Inhibitors angesprochen hat. Parallele Studien bei Kindern führten zur Zulassung bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Alter ab 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf andere DMARDs einschließlich mindestens eines TNF-Inhibitors nicht ausreichend ist). Historisch bemerkenswert war bei diesem Produkt die Einschätzung vieler Rheumatologen, dass es bei der RA nur verzögert seine Wirkung entfaltet und insgesamt schwächer als die früher zugelassenen TNF-Blocker ist. Wegweisend war dann jedoch die AMPLE-Studie, die in einem Head to Head-Vergleich eine praktisch identische Wirksamkeit wie der TNF-Blocker Adalimumab bei gleichzeitiger Gabe von MTX zeigte. Kurven zur Wirksamkeit einschließlich der Hemmung der radiologischen Progression waren praktisch identisch – ein neuerlicher Beleg dafür, dass erst sorgfältig angelegte klinische Studien die Wahrheit ans Licht bringen.

Zahlreiche Analysen der klinischen Studien, unter anderem Cochrane-Vergleiche, legten auch ein gutes Sicherheitsprofil dieses Medikamentes nahe, sodass insgesamt das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den genannten Indikationen als gut zu bezeichnen ist. War lange Zeit die i.v.-Gabe erforderlich mit den möglichen logistischen Problemen einer wiederholten Infusion, steht das Präparat jetzt für die RA bei gleicher dokumentierter Wirksamkeit auch als subkutane Verabreichung zur Verfügung, sodass die Patienten eine vermehrte Flexibilität bekommen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, die sehr schön in dem besprochenen Artikel zusammengefasst werden, dass Abatacept einen gleichwertigen Partner in dem neuen Armamentarium zur Therapie der rheumatoiden Arthritis darstellt.

Gruppenniveau entspricht statistisch dem, das durch TNFα-Hemmer und IL-6-Blocker erzielt werden kann.

Das Konzept der Kostimulationsblockade durch Abatacept wurde in mehreren großen klinischen Prüfungen als klinisch wirksam bei der Dauertherapie der RA bestätigt (*Buch et al. 2008*). Für ein Cochrane Review zu der klinischen Anwendung der Substanz wurden sieben Studien, die alle von der Herstellerfirma finanziert wurden, in einer Metaanalyse zusammengefasst (*Maxwell & Singh 2010*). Klar ist, dass das resultierende Ergebnis eine statistische Gruppenprognose darstellt, jedoch keine Aussagekraft in Bezug auf den individuellen Patienten hat. Der Effekt von Abatacept in der Metaanalyse besteht in einer absoluten Verbesserung der Schmerzen um 12%, der Funktion um 25% und der Krankheitsaktivität um 32%. Auch ist ein Stopp der röntgenologischen Strukturschäden zu beobachten. Dabei liegt das Risiko für schwere Nebenwirkungen bei einem Prozent. Abatacept bringt damit eine im Vergleich zu Plazebo vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit mit sich, eine ACR70-Verbesserung zu erfahren. Die Wahrscheinlichkeit für eine relevante Funktionsverbesserung ist um das 1,7-Fache und die Chance für eine bessere Lebensqualität ist um das 4,3-Fache erhöht.

Die gut dokumentierte Wirksamkeit von Abatacept in klinischen Studien hat ihren Niederschlag auch in der S1-Leitlinie der DGRh (*Albrecht et al. 2013, Krüger et al. 2012*) und den aktuellen EULAR-Empfehlungen *(EULAR 2013*) für die Behandlung der RA gefunden. Abatacept wird dort in Übereinstimmung mit den zugelassenen Indikationen als First-line-Biologikum – als Alternative z. B. zu einem TNFα-Blocker – in Kombination mit Methotrexat empfohlen, wenn der Patient auf einen 6-monatigen Therapieversuch mit konventionellen DMARDs + MTX unzureichend angesprochen hat. Wenn ein Patient als erstes Biologikum einen TNFα-Blocker erhalten hat, ist Abatacept auch eine der empfohlenen Optionen für einen zweiten biologischen Therapieversuch.

Treat to target: Künftig werden sich möglicherweise datengestützt entwickelte Algorithmen herausbilden, in welcher Krankheitsphase welche Kombinationen von Immunmodulatoren den größten Vorteil bringen und wie lange man diese Medikamente geben muss oder kann. Bei jenen Patienten, die auf ein Biologikum und v.a. auf TNFα-Blocker innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht oder nur unzureichend ansprechen, könnte ein Wechsel zwischen den Therapieprinzipien in Betracht gezogen werden. Damit könnte eine auf das Individuum maßgeschneiderte Behandlung gefunden werden, die dem Patienten Schmerzfreiheit und eine optimale Lebensqualität in der Remission bringt. Die betreuenden Mediziner müssen – wie bei allen Immuninterventionen – insbesondere bei einer vorbestehenden Immunabnormität wie der RA entsprechend aufmerksam sein, dass Infektionen und – trotz derzeit fehlendem Signal – potenziell auch Malignome auftreten können.

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
APZ	Antigen-Präsentierende Zellen
AUC	Area Under the Curve
CRP	C-Reaktives Protein
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen
DAS	European Disease Activity Score
DZ	Dendritische Zellen
DMARD	Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IDO	Indolamin 2,3-DiOxygenase
IgG1	Immunglobulin G1
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis
KG	KörperGewicht
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MTX	MethoTreXat
QALY	Quality-Adjusted Life Years
RA	Rheumatoid Arthritis
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
TNFα	TumorNekroseFaktor-α

Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger (Klinik; Update)
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger (Juvenile idiopathische Arthritis)
Rheumatologische Ambulanz,
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

Univ.-Prof. Dr. Clemens Scheinecker (Präklinik)
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

Literatur

Abrams JR, Kelley SL, Hayes E et al.: Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells; J Exp Med 2000; 192(5): 681-694

Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Rheumatol Int 2013 Aug 14; DOI 10.1007/s00296-013-2848-3 [Epub ahead of print]

Aletaha D & Smolen J: The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis; Clin Exp Rheumatol 2005; 23: S100-S108

Appleman LJ & Boussiotis VA: T cell anergy and costimulation; Immunol Rev 2003; 192: 161-180

Baliga P, Chavin KD, Qin L et al.: CTLA4Ig prolongs allograft survival while suppressing cell-mediated immunity; Transplantation 1994; 58(10): 1082-1090

Banchereau J and Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity; Nature 1998; 392 (6673): 245-252

Buch MH, Vital EM, Emery P: Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis; Arthritis Res Ther 2008; 10 Suppl 1: S5

Choy EH & Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis; N Engl J Med 2001; 344: 907-16

Cohen PL: Systemic Autoimmunity, in Fundamental Immunology, Fourth Edition, edited by William E Paul, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1999; 33: 1067-1088

Corbo M, Valencia X, Raymond R et al.: Subcutaneous administration of Abatacept in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics, safety and immunogenicity; Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl 3): 574

Cutolo M, Soldano S, Montagna P et al.: CTLA4-Ig interacts with cultured synovial macrophages from RA patients and downregulates cytokine production; Arthritis Res Ther 2008; 11: R176

Davis PM, Abraham R, Nadler SG et al.: Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity; J Rheumatol 2007; 34(11): 2204-2210

Dougados M: Abatacept provides sustained improvements in pain, fatigue and sleep quality through 2 years in the treatment of rheumatoid arthritis patients in the AIM and ATTAIN Trials; Arthritis Rheum 2006; 54 (10 Suppl.): 502

Dougados M, Kremer JM, Schiff M: Abatacept improves DAS over time; Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl 3): 573

EULAR 2013 Rheumatoid Arthritis Management Recommendations, EULAR Data on File, 2013

European Public Assessment Report (EPAR) – Scientific Discussion for Orencia; - Variation Assessment Report, angenommen vom CHMP London, 21.5.2010 – EMA/361627/2010; www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-en6.pdf

Fachinformation Orencia® (Abatacept), Bristol-Myers Squibb, Stand: Mai 2013

Fransen J & van Riel PL: The Disease Activity Score and the EULAR response criteria; Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl 39): S93-S99

Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R et al.: Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial; Ann Rheum Dis 2008; 67: 1084-1089

Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R et al.: Abatacept increases the proportion of patients who remain free from structural damage progression through 5 years in methotrexate inadequate responders with RA; Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl 3): 440

Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition; N Engl J Med 2005; 353: 1114-1123

Genovese MC, Schiff M, Luggen M et al.: Abatacept demonstrates consistent safety and sustained improvements in efficacy through 4 years of open-label treatment in patients with an inadequate response to anti-TNF therapy; Arthritis Rheum 2009; 60 Suppl 10: 1689

Genovese MC, Covarrubias A, Leon G et al.: Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate; Arthritis Rheum 2011; 63(10): 2854-64

Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A et al.: Subcutaneous Abatacept: Long-Term Data From the ACQUIRE Trial; ACR Annual Meeting; Arthritis Rheum 2012, 64(Suppl S10): Abstract 27456

Grohmann U, Orabona C, Fallarino F et al.: CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo; Nat Immunol 2002; 3: 1097-1101

Heiberg T & Kvien TK: Preferences for improved health examined in 1.024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority; Arthritis Rheum 2002; 47: 391-397

Hierse F, Strangfeld A, Herzer P et al.: Behandlung von RA-Patienten mit Abatacept – Daten aus dem RABITT-Register; www.biologika-register.de/pnadmin/contents/ergebnisse_pdf/DGRh_2009_Abatacept.pdf

Hochberg MH, Westhovens R, Aranda R et al.: Long-term safety of Abatacept: integrated analysis of clinical program data of up to 7 years of treatment; Arthritis & Rheumatism 2010; 62; supp10; 142; Poster 390

Kaine J, Gladstein G, Strusberg I et al.: Evaluation of Abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIIb ALLOW study); Ann Rheum Dis 2012; 71(1): 38-44

Keystone EC, Kremer JM, Russell A et al.: Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study; Ann Rheum Dis 2012; 71(6): 857-61

Kirk AD, Harlan DM, Armstrong NN et al.: CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates; Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 8789-8794

Kliwinski C, Kukral D, Postelnek J et al.: Prophylactic administration of Abatacept prevents disease and bone destruction in a rat model of collagen-induced arthritis; J Autoimmun 2005; 25: 165-171

Knoerzer DB, Karr RW, Schwarz BD et al.: Collagen-induced arthritis in the BB rat. Prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig; J Clin Invest 1995; 96: 987-993

Kosinski M, Kujawski SC, Martin R et al.: Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response; Am J Manag Care 2002; 8: 231-240

Kremer JM, Westhovens R, Leon M et al.: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig; N Engl J Med 2003; 349: 1907-1915

Kremer JM, Dougados M, Emery P et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator Abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, plazebo-controlled trial; Arthritis Rheum 2005; 52: 2263-2271

Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al.: Effects of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial; Ann Intern Med 2006a; 144: 865-876

Kremer JM, Emery P, Becker J et al.: Abatacept provides significant and sustained benefits in clinical and patient-reported outcomes through 2 years in patients with rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to

Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al.: Results of a two-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of Abatacept and Methotrexate; Arthritis Rheum 2008; 58: 953-963

Kremer JM, Russell A, Emery P et al.: Abatacept demonstrates consistent safety and sustained improvements in efficacy through 5 years of treatment in biologic-naïve patients with RA; EULAR 2009: FRI0263 Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl 3): 444

Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012; 71:592-603

Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP et al.: Efficacy of initial Methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission; Ann Rheum Dis 2010; 69: 1298-304

Linsley PS, Brady W, Urnes M et al.: CTLA-4 is a second receptor for the B-cell activation antigen B7; J Exp Med 1991; 142: 561-569

Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R et al.: Cumulative Long-Term Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results up to 7 Years of Follow-up; ACR Annual Meeting; Arthritis Rheum 2012, 64(Suppl S10): Abstract 27467

Lutzky V, Hannawi S & Thomas R: Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Dendritic cells; Arthritis Res Ther 2007; 9: 219

Maxwell L, Singh JA: Abatacept for rheumatoid arthritis: A Cochrane Systematic Review; J Rheumatol 2010; 37: 3

Methotrexate (MTX): The long-term extension (LTE) of the AIM trial ; EULAR 2006, FRI0134, Ann Rheum Dis 2006b (Suppl 3): 327

Mihara M, Tan I, Chuzhin Y et al.: CTLA4Ig inhibits T cell-dependent B-cell maturation in murine systemic lupus erythematosus; J Clin Invest 2000; 106: 91-101

Moreland LW, Alten R, Van den BF et al.: Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, plazebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion; Arthritis Rheum 2002; 46: 1470-1479

Moreland LW, Bate G, Kirkpatrick P: Abatacept; Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 185-186

Petty RE, Southwood TR, Manners P et al.: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001; J Rheumatol 2004; 31: 390-392

Ruperto N, Lovell DJ, Qartier P et al.: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial; The Lancet 2008; 372: 381-391

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al.: Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis; Arthritis Rheum 2010a; 62(6): 1792-802

Ruperto N, Lovell DJ, Li T et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis; Arthritis Care & Research 2010b; 62: 1542-51

Russell A: Quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis; Pharmacoeconomics 2008; 26: 831-846

Russell A, Beresniak A, Bessette L et al.: Cost-effectiveness modeling of Abatacept versus other biologic agents in DMARDS and anti-TNF inadequate responders for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis; Clin Rheumatol 2009; 28: 403-412

Salliot C, Dougados M, Gossec L: Risk of serious infections during rituximab, Abatacept and Anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised plazebo-controlled trials; Ann Rheum Dis 2009; 68: 25-32

Schiff M, Keiserman MW, Codding C et al.: Efficacy and safety of Abatacept or Infliximab vs Plazebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, plazebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to Methotrexate; Ann Rheum Dis 2008; 67: 1096-1103

Schiff M, Keiserman MW, Codding C et al.: Two year efficacy and safety in Abatacept-treated patients with RA who received continuous therapy or switched from Infliximab to Abatacept: the ATTEST trial. EULAR 2009 SAT0103; Ann Rheum Dis 2009a; 68 (Suppl 3): 575

Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE et al.: The 6-month safety and efficacy of Abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial; Ann Rheum Dis 2009b; 68: 1708-1714

Schiff M: Abatacept treatment for rheumatoid arthritis; Rheumatology (Oxford) 2011; 50(3): 437-49

Schiff M, Weinblatt M, Valente R et al.: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab on background methotrexate in RA: Two-year results from the AMPLE study. EULAR 2013, Madrid

Shergy WJ: Selective costimulation modulation with Abatacept: a look at quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis; Semin Arthritis Rheum 2009; 38: 434-443

Sibilia J, Westhovens R: Safety of T-cell co-stimulation modulation with Abatacept in patients with rheumatoid arthritis; Clin Exp Rheumatol 2007; 25: S46-S56

Singh JA, Christensen R, Wells GA et al.: Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews; Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848. Review.

Smith-Bindman R, Steiger P, Cummings SR, Genant HK: The index of radiographic area (IRA): a new approach to estimating the severity of vertebral deformity; Bone Miner 1991; 15(2): 137-49

Toyooka K, Maruo S, Iwahori T et al.: CD28 co-stimulatory signals induce IL-2 receptor expression on antigen-stimulated virgin T cells by an IL-2-independent mechanism; Int Immunol 1996; 8: 159-169

Verwilghen J, Lovis R, De Boer M et al.: Expression of functional B7 and CTLA4 on rheumatoid synovial T cells; J Immunol 1994; 153: 1378-1385

Webb LM, Walmsley MJ & Feldmann M: Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2; Eur J Immunol 1996; 26: 2320-2328

Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al.: Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, plazebo-controlled study; Arthritis Rheum 2006; 54: 2807-2816

Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R et al. (2013b): Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. J Rheumatol 2013; 40: 787-797

Weinblatt M, Schiff M, Goldman A et al.: Selective costimulation modulation using Abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving Etanercept: a randomised clinical trial; Ann Rheum Dis 2007; 66: 228-234

Weinblatt ME, Schiff M, Valente R et al. (2013a): Head-to-head comparison of subcutaneous Abatacept versus Adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study; Arthritis Rheum 2013; 65(1): 28-38

Wells GA, Tugwell P, Kraag GR et al.: Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective; J Rheumatol 1993; 20: 557-560

Westhovens R, Cole JC, Li T et al.: Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with Abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, plazebo-controlled, multicentre randomized clinical trial; Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 1238-1246

Westhovens R, Kremer JM, Emery P et al.: Consistent safety and sustained improvement in disease activity and treatment response over 7 years of Abatacept treatment in biologic-naïve patients with RA; EULAR 2009a: FRI0108; Ann Rheum Dis 2009a; 68 (Suppl 3): 577

Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW et al.: Safety and efficacy of the selective costimulation modulator Abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study; J Rheumatol 2009b; 36: 736-742

Westhovens R, Robles M, Ximenes AC et al.: Clinical efficacy and safety of Abatacept in Methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors; Ann Rheum Dis 2009c; 68: 1870-1877

Westhovens R, Durez P, Genant H et al.: Disease remission, normalized physical function and radiographic non-progression are achieved by the majority of patients with early rheumatoid arthritis treated with Abatacept + Methotrexate: Results from the 2-year AGREE trial; Ann Rheum Dis 2010; 69 (Suppl 3): 546

Yazici Y, Schiff M, Reed M et al. Likelihood of maintaining or increasing RAPID3 patient-reported outcome responses in biologic-naïve patients with RA treated with Abatacept plus Methotrexate; Ann Rheum Dis 2009a; 68 (Suppl 3): 583

Yazici Y, Reed DM, Covucci A et al.: Patients with early RA treated with Abatacept plus MTX have a higher likelihood of increasing or maintaining initial improvements in signs and symptoms and physical function over time than those treated with MTX alone; ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Philadelphia 2009b: 421