

### Abatacept bei rheumatoider Arthritis

# Erster selektiver Modulator der Co-Stimulation von T-Zellen zugelassen

**INTERLAKEN – Mit Abatacept hat das erste Biologikum einer neuen Generation für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Rheumatoiden Arthritis die Zulassung erhalten. Patienten, die auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika wie Methotrexat oder TNF-Hemmer ungenügend ansprechen, sind Kandidaten für Abatacept, das in Kombination mit einem DMARD\*, in erster Linie Methotrexat, eingesetzt wird.<sup>1</sup>**

Bei einem von der Firma Bristol-Myers Squibb unterstützten Satelliten-Symposium anlässlich des Schweizer Rheumatologenkongresses stellte **Professor Dr. Alexander So**, Departement Rheumatologie, CHUV Lausanne, den neuartigen Wirkmechanismus von Abatacept (Orencia®) vor.

Für die vollständige Aktivierung von T-Zellen sind zwei Signale erforderlich:<sup>2</sup>

- die antigenspezifische Stimulation des T-Zellrezeptors (1. Signal)
- und die Co-Stimulation des CD28-Rezeptors auf der T-Zelle durch den Liganden CD80/CD86, der sich auf der antigenpräsen-

tierenden Zelle befindet (2. Signal).<sup>2</sup>

Diese co-stimulatorische Aktivierung lässt sich durch CTLA4 (zytotoxisches Lymphozyten-Antigen 4), ein dem CD28-Rezeptor strukturverwandtes Molekül, unterbrechen. Denn CTLA4 konkurriert erfolgreich mit CD28 um die Bindung an den Liganden CD80/86.

#### Wirkprinzip von Abatacept

Bei Abatacept handelt es sich um ein lösliches Fusionsprotein, bei dem der extrazelluläre Teil von CTLA4 an den Fc-Teil eines IgG1 gebunden ist. Dieser Wirkstoff ahmt die physiologische Funktion von CTLA4 nach, und bindet anstelle von CD28 an den Liganden CD80/86. Dadurch wird die Co-Stimulation der T-Zellen verhindert und die Immunantwort begrenzt (Abb.1). Mit Abatacept wird jedoch die Co-Stimulation nicht komplett inhibiert sondern moduliert, weil es noch weitere co-stimulatorische Signalwege gibt, die T-Zellen hoch- oder herunterregulieren können.

Durch das Eingreifen in einer sehr frühen Phase der T-Zellaktivierung werden die ganzen nachgeschalteten Mechanismen der Entzündungsantwort begrenzt.<sup>3</sup>

### Klinische Studien bei RA untermauern das Konzept

## Abatacept erweist sich als rationale Strategie

**INTERLAKEN – Beim Satelliten-Symposium der Firma BMS ging Professor Dr. Paul Emery, Leeds, auf Phase-III-Studien ein, welche die Wirksamkeit von Abatacept bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis belegen. Der selektive Modulator der Co-Stimulation bremst die pathologisch gesteigerte T-Zellaktivität und wirkt vor allem über die verminderte Zytokinfreisetzung der Zerstörung von Knorpel und Knochen entgegen.**

signifikant um 63,7% (vs. 39,3%) verbessert,

- und das Fortschreiten der radiologischen Gelenkveränderungen wurde statistisch signifikant verzögert.

Die Nebenwirkungsraten in beiden Gruppen waren vergleichbar, lediglich die Rate schwerer Infektionen war in der Verumgruppe erhöht (2,5% vs. 0,9%).



Professor Dr. Paul Emery

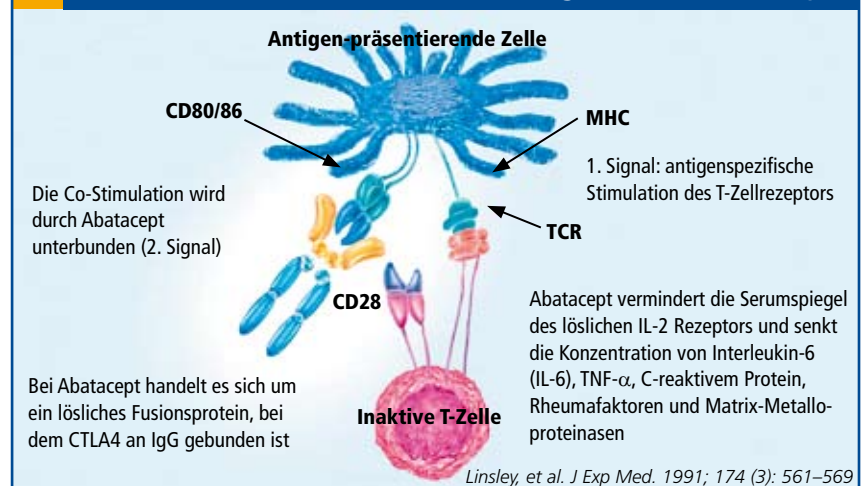
An der AIM-Studie (Abatacept in Inadequate responders to Methotrexat)<sup>4</sup> waren 652 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) beteiligt, die auf Methotrexat (MTX) nicht ausreichend angesprochen haben. Im Rahmen dieser multizentrischen Doppelblindstudie wurden sie (2:1) entweder mit monatlich 10 mg/kg Abatacept oder einem Placebo behandelt; alle erhielten MTX. Nach einem Jahr wurde die Studie mit 539 Patienten, die alle Abatacept + MTX erhielten, offen weitergeführt. Die wichtigsten Resultate:

- nach einem Jahr hatte sich die körperliche Funktionsfähigkeit

Die ATTAIN (Abatacept trial in treatment of anti-TNF inadequate responders)-Studie<sup>5</sup> hatte eine ähnliche Konzeption, allerdings wurden diese Patienten nach einer unbefriedigenden Therapie mit einem TNF-Hemmer für Abatacept vs. Placebo randomisiert; zusätzlich erhielten sie mindestens ein DMARD. Auch diese Patienten profitierten (bereits nach sechs Monaten) von der Therapie mit Abatacept, da es im Verumkollektiv zu einem signifikanten klinischen Benefit kam. Dieser Effekt konnte auch nach 2 Jahren in der offenen Studienphase beobachtet werden.<sup>6</sup>

**Fazit von Prof. Emery:** Während des ersten Behandlungsjahres sieht man unter Abatacept eine kontinuierliche Zunahme der ACR-Response. Die Zahl der radiologisch nicht progredienten Patienten liegt nach zwei Jahren mit Abatacept bei 50%.<sup>7</sup>

#### Modulation der T-Zellaktivierung durch Abatacept



#### INTERVIEW mit Professor Dr. Peter Villiger, Inselspital Bern

## Abatacept: Stellenwert für die rheumatologische Praxis



**INTERLAKEN – Im Rahmen eines Interviews beim Schweizer Rheumatologenkongress 2007 zog Professor Dr. Peter Villiger, Inselspital Bern, eine erste Bilanz zum Stellenwert von Abatacept (Orencia®) bei Patienten mit RA und kommentierte die Resultate der Zulassungsstudien.**

#### Abatacept moduliert die Co-Stimulation; welche Konsequenzen hat dieser neuartige Wirkmechanismus?

Dieser Mechanismus unterbricht die Co-Stimulation, die für eine vollständige T-Zell-Aktivierung – und damit Initiierung der Entzündungskaskade – erforderlich ist. Aufgrund der Hemmung der CD28-vermittelten T-Zellaktivierung sehe ich hier eine grosse Chance für einen breiten Einsatz des neuen Medikaments. Bedeutsam ist auch, dass die Wirkung über eine (reversible) Inhibition zustande kommt, ohne Destruktion von relevanten Strukturen. Weiterhin vielversprechend ist die unterschiedliche T-Zellantwort, indem vor allem die Co-Stimulation naiver T-Zellen moduliert wird, während Gedächtniszellen in

ihrer Funktion praktisch nicht beeinträchtigt sind.

#### Konnten Sie am Inselspital bereits Erfahrungen mit Abatacept sammeln?

Die Erfahrungen in der Schweiz sind bisher noch limitiert; wir waren jedoch im Rahmen der klinischen Studien involviert. Somit würde ich von einem eher kasuistischen Erfahrungshorizont sprechen.

#### Bei der klinischen Prüfung von Abatacept fiel eine Steigerung der Wirksamkeit über die Zeit auf. Was ist Ihre Erfahrung?

Meiner Ansicht nach ist die kontinuierliche Besserung einer der interessantesten Aspekte des neuen Wirkstoffs.

#### Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Abatacept im modernen Management der RA?

Entscheidend für den Stellenwert von RA-Medikamenten ist die Wirksamkeit auf die Progredienz – mit einer Hemmung der Destruktion von Knorpel und Knochen als zentrales Anliegen. Abatacept ist als Second-Line Präparat zugelassen, wenn Methotrexat oder TNF-Hemmer keine ausreichende Wirksamkeit zeigen.

Bei solchen Patienten ist Abatacept in Kombination mit einem DMARD, in erster Linie Methotrexat, indiziert. Abatacept bietet eine attraktive Option, da es gut verträglich ist und in der Praxis des niedergelassenen Rheumatologen mit einer Kurzinfusion von 30 Minuten – ohne Prämedikation – verabreicht werden kann. Ein weiteres Argument ist die bereits erwähnte kontinuierliche Steigerung der Wirkung über die Zeit.

#### Was muss der Grundversorger beachten, wenn ein Patient vom Rheumatologen mit Abatacept behandelt wird?

So weit bekannt, sind Interaktionen mit hausärztlich verordneten Medikamenten aus anderen Indikationsgebieten nicht zu befürchten. Bisher sind auch keine Nebenwirkungen auf Organsysteme beschrieben, wie beispielsweise die Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die man unter TNF-Hemmern beobachten kann. Der Hausarzt sollte allerdings beim Auftreten von Infektionen konsequent intervenieren: Medikamente, die wie Abatacept das Immunsystem hemmen, können die Infektabwehr beeinträchtigen.

**ORENCIA® (Abatacept).** I: zur Reduzierung der Anzeichen und Symptome, zur Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und zur Reduktion der Progressionsrate struktureller Schäden bei erwachsenen Patienten mit mässiger bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs), wie Methotrexat oder Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-blockierende Substanzen, nicht ausreichend ansprechen. Verwendung in Kombination mit einer DMARD-Therapie, in erster Linie mit Methotrexat. D: spezifizierte Dosierung von ~10 mg/kg i.v., in Woche 0, 2 und 4, danach alle 4 Wochen: <60 kg KG: 2 Amp.; ≥60 bis ≤100 kg KG: 3 Amp.; >100 kg KG: 4 Amp. 30-minütige Infusion. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Schwere Infektionen, wie Sepsis und opportunistische Infektionen. V: Allergische Reaktionen auch ohne Vorbehandlung nur selten. Kombination mit biologischen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren könnte Wirkung auf Immunsystem verstärken. Bei Patienten mit aktiven Infektionen keine Einleitung der Behandlung bis Infektion unter Kontrolle. Bei Patienten mit positivem Tuberkulosescreening vor Therapie eine TB Behandlung durchführen. Vor Therapiebeginn Untersuchung auf Virushepatitis. Keine Gabe von Lebendvakzinen während der Behandlung und innerhalb 3 Monate nach Absetzen. Rolle bei Entstehung von Malignomen nicht bekannt. Durch erhöhte Inzidenz von Infektionen und Malignomen bei älteren Patienten ist bei diesen Vorsicht geboten. Blutzuckerbestimmungen wenn nötig mit Methoden, die nicht mit Maltose interagieren. IA: Eine gleichzeitige Therapie mit TNF-Blockern ist nicht zu empfehlen. SS/Stillzeit: Verwendung bei Schwangeren nicht empfohlen. Bei gebärfähigen Frauen während Behandlung wirksame Empfängnisverhütung erforderlich. Anwendung durch stillende Frauen nicht empfohlen. UW: Kopfschmerzen; Nausea; Bauchschmerzen; erhöhter Blutdruck; Benommenheit; Rash; Husten; Infektionen des unteren und oberen Respirationstraktes; Infektionen des Darmtraktes; Herpes Simplex; Rhinitis; Müdigkeit; Asthenie; abnormer Leberfunktionstest (inkl. erhöhte Transaminasen); Infusionsbedingte Reaktionen: Benommenheit, Kopfschmerzen, Hypertonie. P: Durchstechflasche mit 250mg Abatacept zur Herstellung einer Infusionslösung. Lagerung bei 2-8°C. Abgabekategorie A. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz\* oder [www.documed.ch](http://www.documed.ch). Literatur auf Anfrage. Bristol-Myers Squibb SA, Neuhofstrasse 6, 6341 Baar, [www.bms.ch](http://www.bms.ch)

#### Referenzen:

- 1 Fachinformation Orencia®, im Arzneimittelkompendium der Schweiz\*
- 2 Goronzy, J.J., C.M. Weyand: T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(3): 212-217
- 3 Choy, E.H., G.S. Panayi: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344(2): 907-916
- 4 Kremer, J.M. et al., Effects of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876
- 5 Genovese, M.C. et al., Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor a inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123
- 6 Genovese M. C. et al., Efficacy and Safety of the Selective Co-Stimulation Modulator Abatacept following 2 years of Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-TNF Therapy
- 7 Genant, H.K. et al., Non-progression of Structural Damage over 2 years with Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate in the AIM Trial, *Arthritis Rheum* 2006, 54(S9): S408

\* Disease modifying antirheumatic drug

#### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel  
**Information:** Bristol-Myers Squibb SA  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Dr. Renate Weber, Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages