

## Diffus kutane systemische Sklerose: kein Erfolg von Abatacept in Phase-II-Studie

Khanna D et al. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a phase II investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 125–136

**T-Zellen spielen bei der Pathogenese der frühen systemischen Sklerose eine große Rolle. In einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie wurden nun Sicherheit und Wirksamkeit des CTLA-4 Fusionsproteins Abatacept bei Patienten mit diffus kutaner systemischer Sklerose (dcSSc) untersucht.**

In die Studie wurden Patienten mit einer frühen dcSSc mit einer Krankheitsdauer  $\leq 36$

Monaten eingeschlossen. Die Probanden wurden in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe randomisiert und erhielten wöchentlich entweder 125 mg Abatacept subkutan oder ein Placebo. Primäre Endpunkte waren eine Veränderung im modifizierten Rodnan Skin Thickness Score (MRSS) nach 12 Monaten, außerdem wurde die Sicherheit des Medikaments untersucht. In der Auswertung wurde nach Krankheitsdauer ( $\leq 18$  Monate vs.  $> 18$  Monate und  $\leq 36$  Monate) stratifiziert.

Insgesamt nahmen 88 volljährige Patienten an der Studie teil, jeweils 44 Patienten erhielten die Studienmedikation bzw. das Placebo. Das mittlere Alter der Probanden in beiden Gruppen lag bei 49 Jahren, 70 % der Probanden in der Interventionsgruppe waren weiblich, 80 % in der Placebo-Gruppe. Der mittlere MRSS aller Teilnehmer lag bei 22,45.

Die Probanden konnten während der Studie orale Glukokortikoide ( $\leq 10$  mg/Tag) oder nichtsteroidale Antiphlogistika einnehmen, jedoch keine immunmodulatorischen Medikamente. 16 % der Probanden in der Interventionsgruppe und 11 % der Probanden in der Placebo-Gruppe nahmen Kortison ein. Bei einer Verschlechterung der Erkrankung wurde nach 6 Monaten eine Escape Therapy mit immunmodulatorischen Medikamenten, nicht aber mit Biologicals, erlaubt.

Die Patienten wurden einen, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Beginn der Studie untersucht und 30 Tage nach Ende der Studie zu Nebenwirkungen befragt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden außerdem Hautbiopsien entnommen und die Genexpression bestimmter Entzündungsmediatoren bestimmt.

Die mittlere Veränderung im MRSS nach 12 Monaten lag bei  $-6,24$  in der Abatacept- und  $-4,49$  in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied in der Änderungen zwischen den beiden Gruppen lag bei  $-1,75$  und war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,28$ ). Allerdings waren in der Abatacept-Gruppe der Health Assessment Questionnaire disability Index (HAQ DI) und der American College of Rheumatology Combined Response Index in diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (ACR CRISS) signifikant verbessert. Im ACR CRISS werden kardiovaskuläre, pulmo-

nale und renale Faktoren, die Veränderungen in MRSS, HAQ DI und weiteren Tests (PtGA, PhGA) und die FVC % berücksichtigt. Außerdem war die Escape Therapy in der Placebo-Gruppe häufiger notwendig als in der Interventionsgruppe (36 vs. 16 %).

In einer Subgruppenanalyse wurden die Probanden je nach Expression bestimmter Gene in den Hautbiopsien in die Gruppen „inflammatory“, „normal-skin like“ und „fibroproliferative“ eingeteilt. In den „inflammatory“- und „normal-skin-like“-Untergruppen verringerte sich der MRSS in der Abatacept-Gruppe signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe.

In der Studie zeigte sich Abatacept im Vergleich zum Placebo außerdem als sicher. Unerwünschte Zwischenfälle traten bei 35 Personen in der Interventions- und 40 Teilnehmern der Placebo-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe kam es während der Studie zu einem Todesfall, in der Interventionsgruppe zu 2 Todesfällen. Die Todesfälle sind laut Autoren nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

#### FAZIT

Abatacept erwies sich in einer Phase-II-Studie als sicher, erbrachte aber keine signifikante Verbesserung im modifizierten Rodnan Skin Thickness Score bei Patienten mit diffus kutaner systemischer Sklerose. Jedoch verbesserten sich unter Abatacept bestimmte sekundäre Endpunkte. Eine Subgruppenanalyse zeigte ein unterschiedlich gutes Ansprechen auf Abatacept je nach Genexpression bestimmter Entzündungsparameter.

Marisa Kurz M. Sc. B. A., München