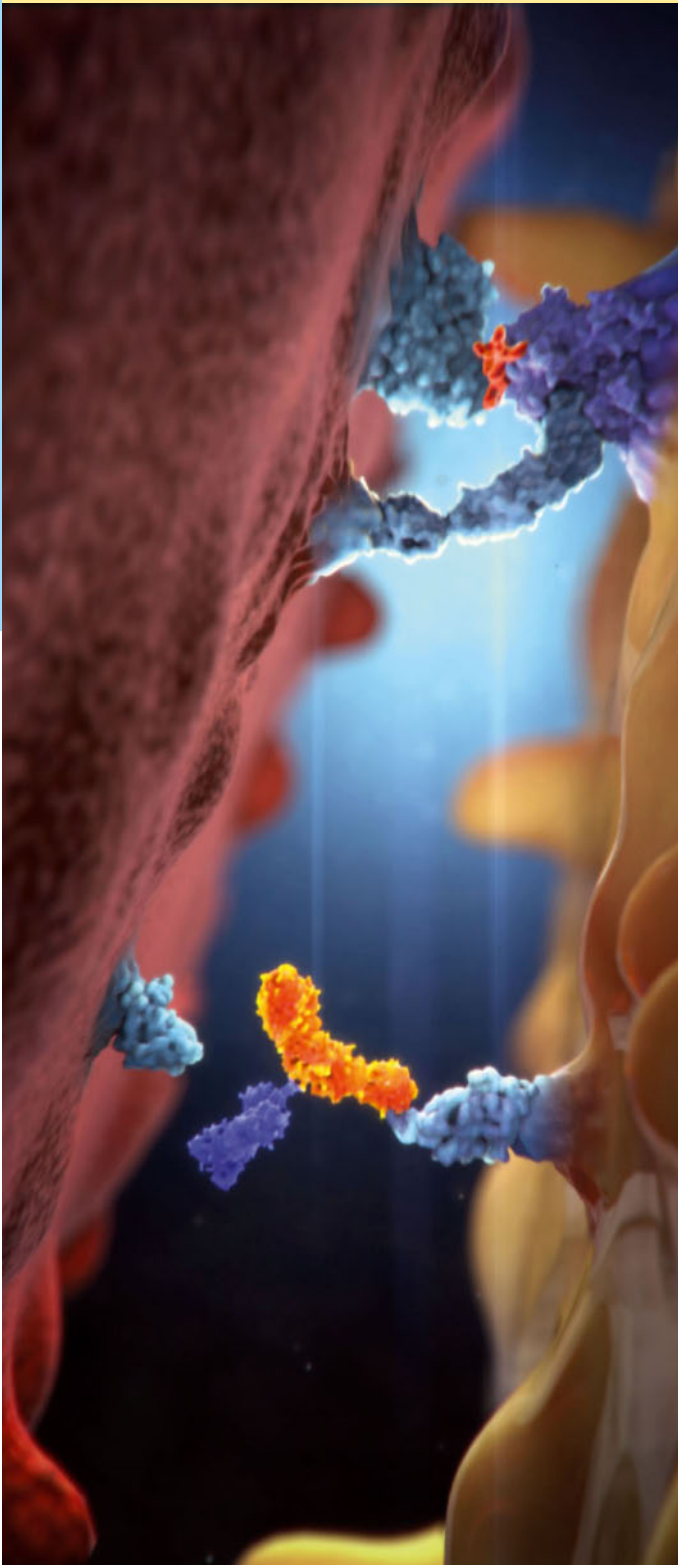


Thieme

Praxis Report

9/2016



Frühe Behandlung der rheumatoiden Arthritis

- Bedeutung der Autoantikörper
für das Therapieansprechen
auf Abatacept



Bristol-Myers Squibb



Thieme

Thieme Praxis Report

Heft 9, 8. Jahrgang, Oktober 2016
ISSN 1611-7891

Dieser Thieme Praxis Report ist der Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München.

Herausgeber

Prof. Dr. med. B. Manger
Universitätsklinikum Erlangen
Univ. Med. Klinik 3
Internistisches Zentrum
Rheumatologie/Immunologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
E-Mail: Bernhard.Manger@uk-erlangen.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
Dr. Anne Benckendorff
Felix Lörch
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zu-

stimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany

F&W Druck- und Mediacenter GmbH
Holzhauser Feld 2
83361 Kienberg

Thieme

Praxis Report

Editorial

Inhalt

9/2016

Rheumatoide Arthritis, ACPA und Abatacept

Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) spielen nach unserem heutigen Kenntnisstand eine wichtige Rolle bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis (RA). Sie sind äußerst spezifisch für die RA, lassen sich bereits Jahre vor Ausbruch der Erkrankung nachweisen, und ihre Level steigen in der Zeit vor der Diagnose noch einmal deutlich an. Zudem sind ACPA mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Kürzlich hat eine Post-hoc-Analyse der Head-to-head-Vergleichsstudie (AMPLE) zwischen Abatacept und Adalimumab ergeben, dass Abatacept die Krankheitsaktivität bei Patienten mit früher RA und initial sehr hohem ACPA-Titer besonders effektiv eindämmen konnte. Diese Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Höhe des initialen ACPA-Titers war spezifisch für Abatacept und wurde unter dem TNF-alpha-Inhibitor nicht beobachtet. Aktuelle Real-World-Daten und Registerauswertungen bestätigen und ergänzen diese Beobachtung.

Unter den Biologika ist das Fusionsprotein Abatacept das einzige, das die T-Zell-Aktivierung durch Modulation des kostimulatorischen Signal hemmt. Es setzt damit putativ bereits vergleichsweise früh in der Entzündungskaskade an.

Zusammengenommen lässt sich aus diesen Daten die Hypothese aufstellen, dass Abatacept nicht nur die Entzündung bei einer etablierten RA hemmt, sondern möglicherweise darüber hinaus bereits in früheren Stadien eine Wirkung auf die Autoimmunität besitzen könnte. Derzeit sind in Deutschland und in Großbritannien/Niederlande 2 Studien mit der Fragestellung angelaufen, ob eine Abatacept-Behandlung bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für eine RA einen Ausbruch verzögern oder sogar verhindern kann. Ergebnisse werden in 2–3 Jahren vorliegen.

Bereits heute lässt sich aus den verfügbaren Daten für die tägliche Praxis ableiten, dass offenbar besonders ACPA-positive Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und schnell fortschreitender RA von Abatacept profitieren. Diese Information sollten behandelnde Ärzte in die Therapieentscheidung einbeziehen.

Prof. Dr. med. Bernhard Manger, Erlangen

2 Impressum

3 Editorial

4 Frühe Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Prof. Dr. med. Bernhard Mangerr

9 Literatur



Prof. Dr. med.
B. Manger, Erlangen

Frühe Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Bedeutung der Autoantikörper für das Therapieansprechen auf Orencia® (Abatacept)

Prof. Dr. med. Bernhard Manger
Erlangen

Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) spielen eine zentrale Rolle bei der rheumatoiden Arthritis (RA) [1–4]. Eine Post-hoc-Analyse der AMPLE-Studie hat nun ergeben, dass die Patienten mit dem höchsten ACPA-Basistiter am besten auf Abatacept ansprechen [5]. Im Alltag zeigte sich bei prospektiv nachverfolgten Patienten zudem eine Abhängigkeit des Therapieansprechens vom serologischen Rheumastatus [6, 7]. An Abatacept (Orencia®) sollte daher v. a. bei ACPA-positiven Patienten mit früher und schnell fortschreitender RA gedacht werden.

Frühe, schnell fortschreitende RA

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine systemische chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die v. a. die Gelenke betrifft und sie zunehmend zerstört. Sie ist durch Schmerzen, Funktionseinschränkung und eine verminderte Lebensqualität gekennzeichnet. Die Prävalenz der RA beträgt 0,5–1%. Sie tritt meist in der 2. Lebenshälfte auf; Frauen sind 3-mal so häufig betroffen wie Männer [4]. Für die Prognose ist eine frühzeitige Kontrolle der Krankheitsaktivität entscheidend [4]. Dies setzt eine möglichst frühe Diagnose voraus, die durch die im Jahr 2010 überarbeiteten ACR/EULAR-Klassifikationskriterien erleichtert wird [8].

Immer deutlicher zeichnet sich ab, dass einer klinisch manifesten RA jahrelange veränderliche Prozesse vorausgehen, die schließlich im Ausbruch der Erkrankung kulminieren [1, 2]. Ihr zunehmendes Verständnis eröffnet die Chance, medikamentös frühzeitig in die Krankheitsentstehung einzugreifen, um bereits den Ausbruch zu verhindern oder zumindest zu verzögern.

ACPA: Anerkannter Prädiktor für schlechte Prognose

Einen möglichen Angriffspunkt könnten Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine bieten. Sie sind bereits Jahre vor dem Ausbruch der RA nachweisbar und ihr Titer steigt in der Zeit vor der Diagnose nochmals deutlich an (Abb. 1). Zeitgleich nimmt die Zahl der Epitope zu, gegen die sich die ACPA richten [1]. ACPA besitzen mit 95% eine höhere Spezifität für die RA als der Rheumafaktor (84–90%), bei vergleichbarer Sensitivität (64–76% bzw. 64–86%) [4]. Als ACPA werden derzeit Autoantikörper gegen citrulliniertes Fibrinogen, Vimentin, Collagen Typ II und alpha-Enolase bezeichnet, wobei zu erwarten steht, dass weitere Proteine identifiziert werden. Man vermutet, dass die Citrullinierung dieser Proteine mit einer Veränderung ihrer Ladung und dreidimensionalen Proteinstruktur einhergeht, was wiederum die Bildung von Autoantikörpern auslösen könnte. Nach dem gängigen Modell würden diese sodann eine ursächliche Rolle bei der Entstehung der RA spielen. In der Praxis werden routinemäßig synthetische zyklische citrullinierte Peptide (CCP) als Substrat für den Nachweis von ACPA verwendet [3].

Tab. 1 Frühe, schnell fortschreitende RA; mod. nach [4, 9, 10].

| Kennzeichen |
|-------------------------------|
| Mäßig bis schwere aktive RA |
| Verschlechterung der Symptome |
| ACPA-positiv |
| RF-positiv |
| Gelenkerosionen |

Unbestritten ist, dass der Nachweis von ACPA mit einer schlechten Prognose einhergeht: Bei einer undifferenzierten RA stellen ACPA einen Prädiktor für die Entwicklung einer manifesten RA dar, sowie bei einer frühen RA einen Indikator für einen schweren, erosiv-destruierenden Verlauf [4]. Tab. 1 bietet eine Übersicht über die Kennzeichen einer frühen, schnell fortschreitenden RA.

Modulation der T-Zell-Aktivierung durch Abatacept

Eine zentrale Rolle in der der RA-Entzündungskaskade nimmt die T-Zell-Aktivierung ein. Indem sie Immunzellen stimulieren, fördern aktivierte T-Zellen die Bildung von Autoantikörpern sowie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine [11, 12]. Für die Aktivierung der T-Zellen sind 2 Signale notwendig: Das Hauptsignal erfolgt durch die Bindung des T-Zell-Rezeptors an den Antigen-MHC-Komplex auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zelle (APC). Für das ebenfalls erforderliche kostimulierende Signal bindet zusätzlich das CD28-Molekül auf der Oberfläche der T-Zelle an das CD80/86-Molekül auf der Oberfläche der APC [13, 14]. Bei gesunden Menschen wird sodann nach 24–48 Stunden die Expression von CTLA-4 hochreguliert. Weil CTLA-4 mit höherer Affinität an CD80/86 bindet als CD28, bleibt dadurch in der Folge das kostimulierende Signal aus, und die T-Zell-Aktivierung wird herabreguliert [11, 15].

Das lösliche Fusionsprotein Abatacept besteht aus der extrazellulären Domäne des humanen CTLA-4 sowie einer modifizierten Fc-Region des humanen IgG1-Antikörpers. Wie seine natürliche Vorlage bindet Abatacept an CD80/86, verhindert so die T-Zell-Aktivierung und bewirkt dadurch eine Modulation der RA-Entzündungskaskade (Abb. 2). Klinische Studien haben gezeigt, dass unter Therapie mit Abatacept die Serumspiegel der Biomarker sIL2-Rezeptor, Interleukin-6, Rheumafaktor, C-reaktives Protein, Matrix Metalloproteinase 3 und Tumornekrosefaktor-alpha sinken [16–18].

ACPA und die klinische Wirksamkeit von Abatacept

Aktuell erhärtet sich die Datenlage, dass das klinische Ansprechen auf Abatacept sowohl vom Vorhandensein von Autoantikörpern als auch von der Höhe des ACPA-Titers zu Therapiebeginn beeinflusst wird. Zudem mehrten sich die

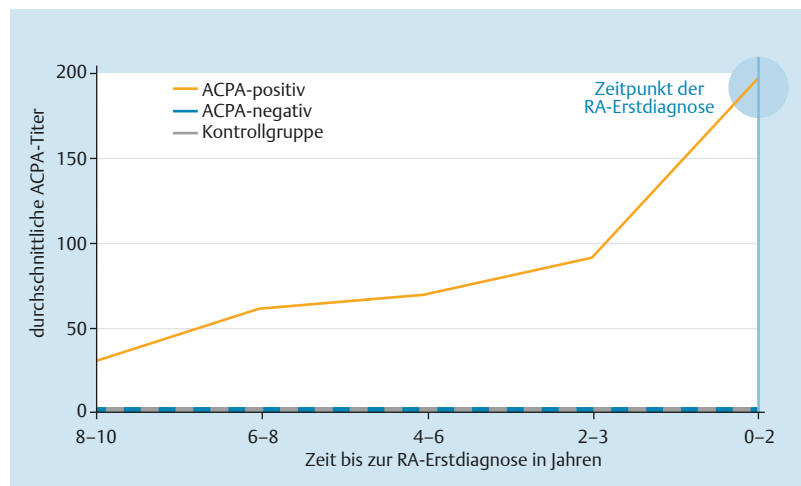


Abb. 1 ACPA sind bereits Jahre vor der Manifestation der RA nachweisbar. Ihr Titer steigt vor der RA-Erstdiagnose; mod nach [1].

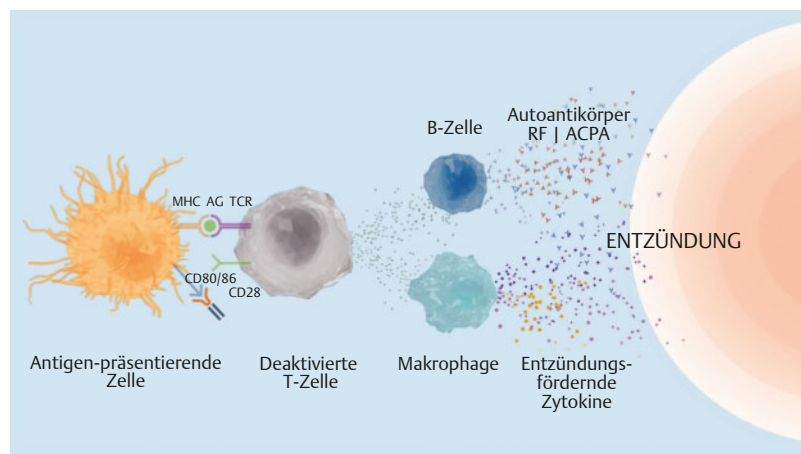


Abb. 2 Wirkmechanismus Abatacept: Bei Patienten mit RA fördern aktivierte T-Zellen die Bildung von Autoantikörpern sowie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, indem sie Immunzellen stimulieren. Durch die Bindung von Abatacept an den CD80/86-Rezeptor der Antigen-präsentierenden Zelle wird die pathologisch aktive T-Zelle deaktiviert; mod nach [16–18].

Hinweise, dass der ACPA-Titer unter Therapie mit Abatacept sinkt. Diese Effekte wurden in einer Post-hoc-Analyse einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie und unter Real-Life-Bedingungen beobachtet [5–7, 19].

Höhe des ACPA-Titers als Prädiktor für Therapieansprechen

Eine aktuelle Post-hoc-Analyse der Head-to-head-Studie zwischen Abatacept und Adalimumab (AMPLE) hat kürzlich ergeben, dass die Patienten mit dem initial höchsten ACPA-Titer am besten auf Abatacept ansprechen. Unter Adalimumab wurde dagegen kein Einfluss der Titerhöhe auf das Ansprechen beobachtet. Für diese Analyse wurde für 508 der insgesamt 646 randomisierten Patienten, für die Serumproben

zu Baseline verfügbar waren, der ACPA-Titer (Anti-CCP2) bestimmt und sein Einfluss auf die Krankheitsaktivität (Disease Activity Score 28, DAS28) und Funktionsfähigkeit (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) ausgewertet. 73,7% der Patienten (185/251), die mit Abatacept behandelt wurden, sowie 79% der Patienten (203/257), die mit Adalimumab behandelt wurden, waren ACPA-positiv (≥ 25 AU/ml). Diese wurden nach Höhe des ACPA-Titers jeweils 4 Quartilen zugeordnet (Q1=28–235 AU/ml, Q2=236–609 AU/ml, Q3=613–1046 AU/ml, Q4=1060–4894 AU/ml). Die Anzahl der Patienten war in allen Quartilen ähnlich ohne konsistente Unterschiede der Baseline-Charakteristika

zwischen den Quartilen und Behandlungsgruppen. In der Analyse konnte erstmals ein Zusammenhang zwischen dem ACPA-Basistiter und den Outcomes nachgewiesen werden: Sowohl unter Abatacept als auch unter Adalimumab waren die DAS28- und HAQ-DI-Verbesserungen bei initial ACPA-positiven Patienten stärker ausgeprägt als bei initial ACPA-negativen Patienten. Nur unter Abatacept zeigten sich zudem nach 2 Jahren signifikant größere DAS28- und HAQ-DI-Verbesserungen bei den Patienten in Q4 (höchster ACPA-Basistiter) im Vergleich zu Q1–3 ($p=0,003$ bzw. $p=0,021$). Diese Unterschiede waren unter Adalimumab nicht signifikant ($p=0,358$ bzw. $p=0,735$) (Abb. 3) [5].

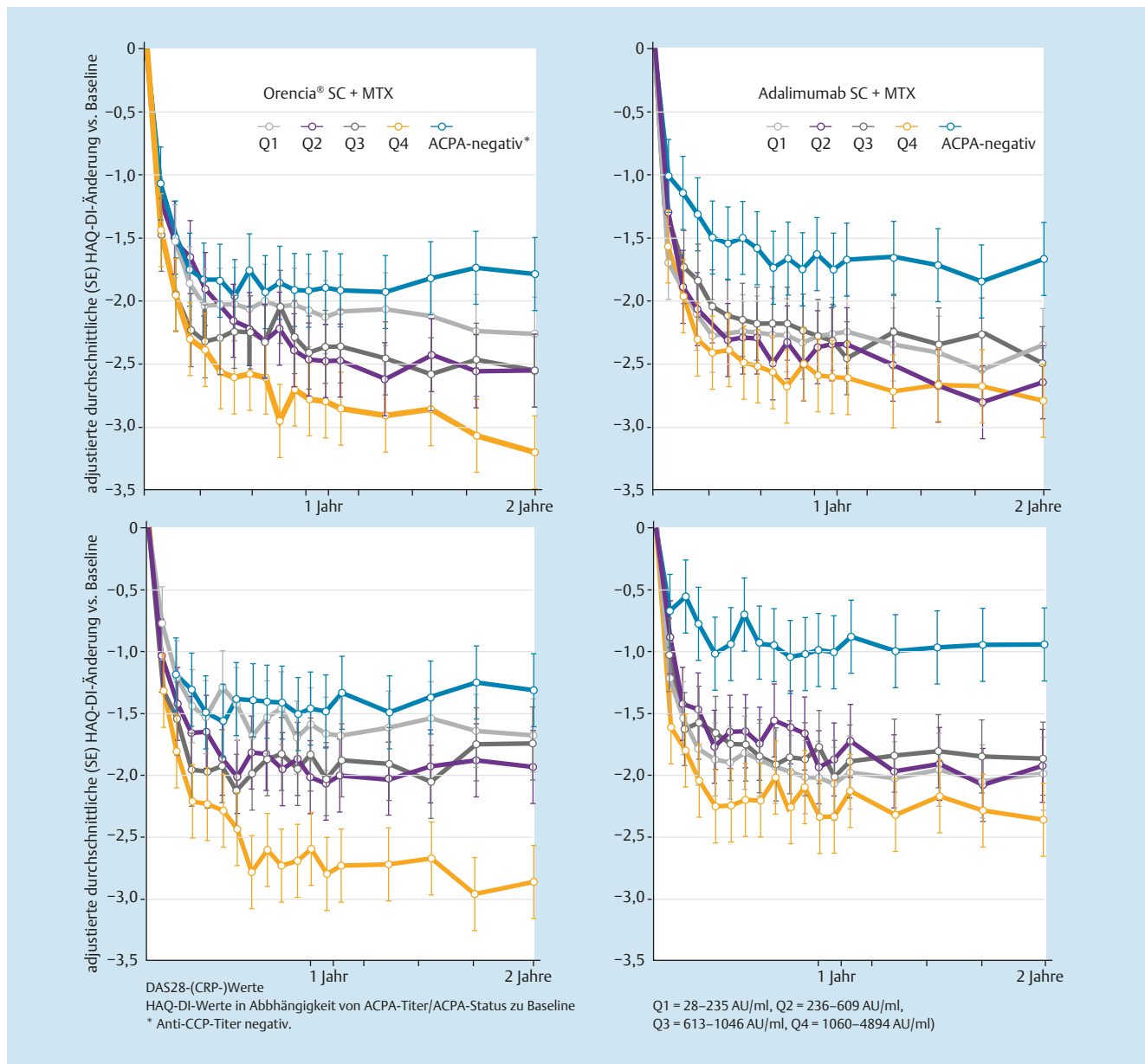


Abb. 3 Einfluss der Höhe des initialen ACPA-Titers auf das Therapieansprechen: Zwei Jahre nach Therapiebeginn fallen die DAS28- und HAQ-DI-Verbesserungen unter Abatacept bei Patienten mit den initial höchsten ACPA-Titern (Q4) signifikant besser aus als bei Patienten

Bekanntlich hatte die AMPLE-Studie, in der beide Präparate in Kombination mit Methotrexat verabreicht wurden, als primären Endpunkt die Nicht-Unterlegenheit von Abatacept gegenüber Adalimumab nachgewiesen sowie die anhaltende Wirksamkeit des Kostimulation-inhibitors über 2 Jahre [20, 21]. Abatacept kann wie in der AMPLE-Studie subkutan sowie auch intravenös angewendet werden (Tab.2) [16–18]. Das gute Verträglichkeitsprofil von Abatacept ist in doppelblinden und offenen Studien mit mehr als 120000 Patienten dokumentiert und hat sich über 8 Jahre als konsistent erwiesen [16–18, 22].

Einfluss der Rheumaserologie auf das Therapieansprechen

Diese Post-hoc-Analyse der AMPLE-Studie wird durch prospektive Real-Life-Daten bestätigt und ergänzt: So wurde kürzlich auf dem EULAR 2016 erstmals die Auswertung von Daten von 2281 Patienten aus dem Corrona RA Register in den USA vorgestellt, die zwischen 2002 und 2015 entweder eine Therapie mit Abatacept (566 Patienten) oder einem TNF-alpha-Inhibitor (1715 Patienten) begonnen hatten. Von den mit Abatacept behandelten Patienten waren 244 sowohl positiv für ACPA (anti-CCP) als auch für RF; 167 waren einfach seropositiv und 155 doppelt seronegativ. Die entsprechenden Anteile der mit einem TNF-alpha-Inhibitor behandelten Patienten betragen 774, 470 und 471 Patienten. Unter den mit Abatacept behandelten Patienten schnitten die doppelt seropositiven nach 6 Monaten in allen ausgewerteten Parametern signifikant besser ab als die doppelt seronegativen: Der CDAI (Clinical Disease Activity Index) ging bei ihnen um 8,9 zurück im Vergleich zu 4,5 ($p=0,002$), eine Remission erreichten 15% im Vergleich zu 5% ($\text{CDAI} \leq 2,8$ bei Patienten mit niedriger, moderater oder hoher Krankheitsaktivität; $p=0,001$), und eine niedrige Krankheitsaktivität (LDA) erreichten 43% der doppelt seropositiven im Vergleich zu 26% der doppelt seronegativen Patienten unter Abatacept ($\text{CDAI} \leq 10$ bei Patienten mit moderater oder hoher Krankheitsaktivität, $p=0,002$). Außerdem war ein einfach seropositiver Status mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für eine Remission assoziiert als ein doppelt seronegativer Status (12% im Vergleich zu 5%, $p=0,018$). Bei den Patienten, die eine Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor erhielten, gab es kein Zusammenhang zwischen serologischem Status und Therapieansprechen zu erkennen (doppelt seropositiv vs. doppelt seronegativ: Veränderung des CDAI $-7,5$ vs. $-6,8$ ($p=0,46$), Remission

Tab. 2 Dosierung und Anwendung Abatacept; mod. nach [16–18])

| Darreichungsform | Intervall | Dosierung |
|----------------------|--|---|
| Fertigpen | Selbstinjektion subkutan 1-mal pro Woche | 125 mg Abatacept (unabhängig vom Körpergewicht) |
| Fertigspritze | | |
| Intravenöse Infusion | Infusion in Woche 1, 2, 4 und anschließend alle 4 Wochen | <60 kg : 500 mg Abatacept 60–100 kg : 750 mg Abatacept > 100 kg 1000 mg Abatacept |

16 vs. 14% ($p=0,38$), LDA 39 vs. 35% ($p=0,2$)). Abb.4 zeigt die adjustierten Werte [7].

Auch die ACTION-Studie zeigt einen Einfluss der Rheumaserologie auf das Therapieansprechen. Dabei handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie der Phase IV im klinischen Alltag über 2 Jahre. Insgesamt wurden über 2300 erwachsene Patienten mit einer mäßigen bis schweren RA eingeschlossen, davon waren 672 Patienten zu Beginn Biologika-naiv, ihre Daten wurden für diese Interimsanalyse nach 6 Monaten ausgewertet. 71% der 577 Patienten mit verfügbarem RF-Status waren RF-positiv (412/577), und 66% (364/552) der Patienten mit dokumentiertem ACPA-Status waren ACPA-positiv. Für 511 Patienten war die vollständige Rheumaserologie zu Baseline verfügbar: 60% der Patienten waren RF- und ACPA-positiv (doppelt seropositiv) und 25% RF- und ACPA-negativ (doppelt seronegativ). In der aktuellen Interimsanalyse der Biologika-naiven Patienten zeigten 84,6% der bei Baseline RF-positiven Patienten im Vergleich zu 72,9% der RF-negativen Patienten nach 6 Monaten ein gutes oder mäßiges EULAR-Ansprechen auf Abatacept ($p=0,012$).

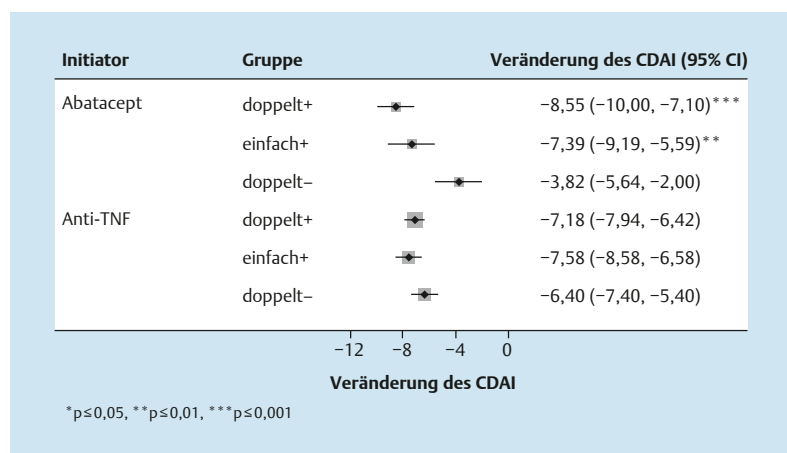


Abb. 4 Einfluss der Rheumaserologie auf das Therapieansprechen (Corrona RA Register): Rheumafaktor- und ACPA-doppelt-positive Patienten erreichen unter Abatacept nach 6 Monaten eine signifikant höhere Reduktion ihrer Krankheitsaktivität als doppelt seronegative Patienten; mod. nach [7].

Das galt ebenso für 85,2% der bei Baseline ACPA-positiven Patienten im Vergleich zu 74,2% der ACPA-negativen Patienten ($p=0,015$). Zudem zeigten 84,4% der bei Baseline mind. einfach seropositiven Patienten und 85,7% der doppelt seropositiven Patienten ein gutes bis mäßiges EULAR-Ansprechen im Vergleich zu 71,8% der doppelt seronegativen Patienten ($p=0,011$ bzw. $p=0,008$). Schließlich wurden unter Abatacept nach 6 Monaten höhere Remissionsraten bei RF- und/oder ACPA-positiven RA-Patienten im Vergleich zu seronegativen Patienten beobachtet (Abb. 5) [6].

Reduktion des ACPA-Titers unter Abatacept

Um Veränderungen des ACPA-Titers unter Therapie mit Abatacept zu verfolgen, wurden Daten des BRASS-Registers (Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study) ausgewertet, in dem seit 2003 kontinuierlich der Krankheitsverlauf von RA-Patienten unter Alltagsbedingungen erfasst wird. In diese Analyse wurden 1316 Patienten eingeschlossen, für die der ACPA-Status zu Beginn der DMARD-Therapie sowie im weiteren Verlauf verfügbar war. Eine Therapie mit Abatacept erhielten 6% der Patienten, 49% wurden mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt und 45% mit cDMARDs. Die Krankheitsaktivität (Simplified Disease Activity Index, SDAI) betrug $24,3 \pm 15,7$ in der Abatacept-Gruppe, $20,7 \pm 17,4$ in der

TNF-alpha-Inhibitor-Gruppe und $19,9 \pm 15,5$ in der cDMARD-Gruppe. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei $20,5 \pm 12$ Jahren in der Abatacept-Gruppe, bei $14,2 \pm 11,4$ Jahren in der TNF-alpha-Inhibitor-Gruppe und bei $12,5 \pm 12,6$ Jahren in der cDMARD-Gruppe. Das Durchschnittsalter war in allen 3 Gruppen ähnlich.

In der nicht-gematchten Analyse sank der ACPA-Titer zwischen Baseline und Jahr 1 unter Abatacept um $20,5 \pm 20,34$ U/ml. Dagegen stieg er in der cDMARD-Gruppe um $2,11 \pm 3,04$ U/ml und in der TNF-alpha-Inhibitor-Gruppe um $3,27 \pm 3,62$ U/ml. Ähnliche Trends wurden beim Vergleich der Werte zwischen Baseline und Jahr 2 beobachtet.

In einer weiteren Analyse konnten 66 der 74 Abatacept-Patienten in Bezug auf ACPA-Titer, Erkrankungsdauer und DAS28 zu Baseline mit Patienten aus der TNF-alpha-Inhibitor-Gruppe gematcht werden. In dieser gematchten Analyse sank der ACPA-Titer innerhalb 1 Jahres in der Abatacept-Gruppe um durchschnittlich $17,25 \pm 12,90$ U/ml, im Vergleich zu einem leichten Anstieg um $2,11 \pm 11,70$ U/ml in der TNF-alpha-Inhibitor-Gruppe. Auch hier wurden beim Vergleich der Werte zwischen Baseline und Jahr 2 ähnliche Trends beobachtet [19].

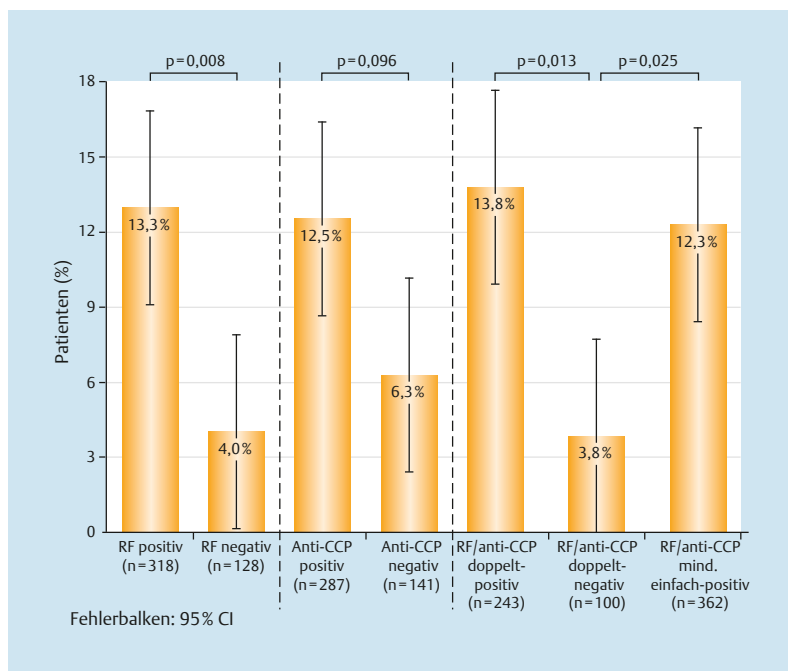


Abb. 5 Einfluss der Rheumaserologie auf das Therapieansprechen (ACTION-Studie): Rheumafaktor- und/oder ACPA-positive Patienten erreichen unter Abatacept nach 6 Monaten 2- bis 3-mal so häufig eine Remission (nach EULAR) wie seronegative Patienten; mod nach [6].

Diskussion und Ausblick

Zu den Fragen, die sich dem behandelnden Rheumatologen regelmäßig in der Praxis stellen, gehört die Entscheidung, welches Biologikum bei welchem Patienten angewendet werden sollte. Abatacept ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) als Erst- und Zweitlinien-Biologikum bei mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen zugelassen. Es reduziert die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit [16–18]. Die vorgestellten aktuellen Daten helfen, das Profil von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit gut auf Abatacept ansprechen und bei denen das Präparat in Erwägung gezogen werden sollte, auf ACPA-positiven Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und hoher Krankheitsaktivität zu konkretisieren. Die Post-hoc-Analyse der AMPLE-Studie liefert zudem erstmals den Hinweis, dass nicht nur die ACPA-Seropositivität bzw. -negativität, sondern auch die Höhe des Titers eine Rolle für das Therapieansprechen spielt. Letztere Daten

sollten allerdings noch mit größeren Patientenzahlen prospektiv bestätigt werden.

Die aktuellen Daten zu Abatacept – besseres Therapieansprechen bei (doppelt-)positiver Rheumaserologie sowie Reduktion des ACPA-Titers unter Therapie – lassen vermuten, dass diese Effekte mit dem Wirkmechanismus des Präparats zusammenhängen. Eine naheliegende Erklärung wäre, dass Abatacept durch die Modulation der T-Zell-Aktivität einen Effekt auf den zugrunde liegenden Autoimmunprozess und die Bildung der Autoantikörper bei der RA haben könnte. Dies könnte bedeuten, dass man mit Abatacept möglicherweise schon sehr früh in der Entstehung der RA intervenieren könnte. Dies stünde im Einklang mit früheren Studien [23].

National und international laufen 2 randomisierte placebokontrollierte Studien an, in denen die Effekte von Abatacept bei Menschen untersucht werden, die ein hohes Risiko haben, eine manifeste RA zu entwickeln. In Deutschland soll mithilfe von MRT-Untersuchungen herausgefunden werden, bei welchem Anteil von ACPA-positiven Patienten mit Gelenkschmerzen (aber ohne Schwellung) eine Therapie mit Abatacept die subakute klinische Entzündung der Gelenke innerhalb von 6 Monaten rückgängig machen kann (ARIAA-Studie [Abatacept Reversing Subclinical Inflammation as Measured by MRI in ACPA-Positive Arthralgia]). Ärzte in Großbritannien und den Niederlanden gehen der Frage nach, ob sich bei diesen Risikopatienten die Entwicklung einer manifesten RA mit einer Behandlung mit Abatacept über 12 Monate verhindern lässt. Zudem sollen Immun- und Entzündungsantworten vor, während und nach der Therapie untersucht werden, um den frühen Krankheitsverlauf besser zu verstehen (APIPPRA-Studie [Arthritis Prevention in the Pre-Clinical Phase of RA with Abatacept]). Mit Ergebnissen ist in 2–3 Jahren zu rechnen. Sollte es sich bewahrheiten, dass sich bei Risikopatienten ohne manifeste RA die Progression durch eine Behandlung mit Abatacept modulieren oder gar ein Ausbruch verhindern ließe, wäre dies ein weiterer Meilenstein in der Therapie einer schweren Erkrankung, bei der wir in den vergangenen Jahren bereits große Fortschritte erzielen konnten.

Literatur

- 1 Sokolove J, Bromberg R, Deane KD et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e35296
- 2 Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis – progress towards prevention. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 779–786
- 3 Wegner N, Lundberg K, Kinloch A et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233: 34–54
- 4 Schneider M, Leigemann M, Abholz H-H et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Deutsche Gesellschaft (DGRh), Springer Verlag 2011
- 5 Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration of efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 709–14
- 6 Alten R, Nüßlein H, Gaelazzi M et al. Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with RA who are biologic naive: 6-Month results from a real-world, international, prospective study. *ACR 2015*, Poster 551
- 7 Harrold LR, Litman HJ, Conolly SE et al. Impact of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor status on response to abatacept therapy: findings from a US observational cohort. *EULAR 2016*, Oral presentation 0178
- 8 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581
- 9 Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 625–639
- 10 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509
- 11 Emery P. The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4Ig in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 673–681
- 12 Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2001; 344: 907–916
- 13 Manger B, Weiss A, Weyand C et al. T cell activation: differences in the signals required for IL 2 production by nonactivated and activated T cells. *J Immunol* 1985; 135: 3669–3673
- 14 Weiss A, Manger B, Imboden J. Synergy between the T3/antigen receptor complex and Tp44 in the activation of human T cells. *J Immunol* 1986; 137: 819–825
- 15 Chambers CA, Allison JP. Costimulatory regulation of T cell function. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 203–210
- 16 Fachinformation Oencia 250 mg Pulver, Stand 4/2015
- 17 Fachinformation Oencia 125 mg Injektionslösung im Fertigpen, Stand 4/2015
- 18 Fachinformation Oencia 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand 4/2015

- 19 Alemao E, Iannaccone C, Frits M et al. Evaluation of the impact of disease-modifying antirheumatic drugs in anti-cyclic citrullinated peptide autoantibody levels in clinical practice. ACR 2015, Poster 2651
- 20 Weinblatt ME, Schiff ME, Valente R et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 28–38
- 21 Schiff M, Weinblatt ME, Valente R et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE-trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 86–94
- 22 Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R et al. 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
- 23 Emery P, Durez P, Dougados M et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 510–516
- 24 Bathon J, Robles M, Ximenes AC et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1949–1956
- 25 Emery P, Burmester GR, Bykerk VP et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 19–26

