

Abatacept – výsledky extenzivní klinické studie

MUDr. Liliana Šedová,
Revmatologický ústav
,Praha

Nové poznatky o mechanismu vzniku revmatoidní artritidy (RA) a procesu vedoucího k perpetuaci zánětu s následnou kloubní destrukcí umožnily v posledních 10 letech terapeutické zásahy zaměřené na začátek zánětlivé kaskády a v případě abataceptu dokonce zásahy na úrovni aktivace buněk klíčových v patogenezi tohoto onemocnění.

Patogeneze revmatoidní artritidy

K buňkám infiltrujícím synovium při revmatoidní artritidě patří T-lymfocyty, B-lymfocyty, makrofágy a další. Aktivace T-lymfocytů je závislá na dvou reakcích: za prvé je to reakce T-lymfocytu s antigenem, který je předkládán buňkou prezentující antigen (APC) prostřednictvím molekul HLA systému a za druhé reakce CD28 na T-lymfocytu s molekulami CD80/86 na povrchu APC, tzv. kostimulační signál. Tento kostimulační signál může být blokován molekulou CTLA-4 (CD152, cytotoxický T-lymfocytový antigen 4) exprimovanou již aktivovaným T-lymfocytem, která má vyšší afinitu ke kostimulačním molekulám CD80/86, než jakou má CD28.

Charakteristika abataceptu

Abatacept je rekombinantní fúzovaný protein sestávající z extracelulární části lidského CTLA-4 a Fc části lidského IgG1 modifikován tak, aby neaktivoval komplement. Váže se kompetitivně a s vysokou afinitou na CD80/86, a tím zabraňuje jejich vazbě na CD28 na T-lymfocytech. Důsledkem je inhibice aktivace T-lymfocytů z nedostatku kostimulačního signálu.

Klinické studie s abataceptem

Klinické studie prokázaly velmi dobrou účinnost abataceptu u pacientů s aktivní RA refrakterní na chorobu modifikující léky i na inhibitory TNF-alfa¹. V kombinaci s metotrexátem (MTX) abatacept také významně zpomaluje rentgenovou progresi onemocnění a zlepšuje kvalitu života pacientů s nedostatečnou účinností na MTX.²

V tomto dlouhodobém klinickém hodnocení fáze II b byli pacienti randomizováni do 3 větví (abatacept v dávce 10 nebo 2 mg/kg

nebo placebo), a po ročním léčení pokračovali v otevřené fázi s dávkou 10 mg/kg.³ Hodnotila se účinnost a bezpečnost u všech nemocných, kteří dostali minimálně jednu dávku abataceptu, po dobu delší než 5 let. Z 235 randomizovaných pacientů 219 pokračovalo po roční zaslepené fázi v otevřené extenzi.

Účinnost byla hodnocena pomocí kritérií American College of Rheumatology (ACR) 20, 50, 70 (redukce aktivity choroby o 20, 50, resp. 70 %), dosažení nízké aktivity onemocnění dle kritérií Evropské ligy proti revmatismu (EULAR), tj. indexem disease activity score 28 (DAS28) s hodnotou rovnou nebo nižší než 3,2 nebo dosažení remise opět dle DAS28 do hodnoty 2,6. Laboratorní komponentu DAS28 zde reprezentoval C reaktivní protein.

Kvalita života byla hodnocena dotazníkem mHAQ (modified Health Assessment Questionnaire) s přísnější evaluací významného zlepšení (pokles skóre o minimálně 0,3 jednotek) než je běžně užívaná norma (0,22 jednotek) a dotazníkem SF-36 s fyzickou i duševní komponentou kvality života. Za klinicky významné bylo považováno zlepšení minimálně o 3 body.

Závěry longitudinální klinické studie

Z hlediska účinnosti bylo dosaženo, a po dobu pěti let udrženo, ACR 70 u 40 % léčených a okolo 45 % pacientů dosáhlo setrvalou remisi dle DAS28, a v návaznosti na to i podstatného zlepšení kvality života dle obou použitých ukazatelů.

Dobrý bezpečnostní profil abataceptu byl potvrzen i pro kumulativní dávku při pětiletém sledování se srovnatelnou incidencí a frekvencí nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků jako během jednoroční zaslepené fáze. Nežádoucí infekční komplikace byly lehkého charakteru s malou frekvencí závaž-

ných infekcí a bez výskytu oportunních infekcí. Incidence malignit jako celek, karcinomů mammy a lymfomů se neměnila oproti jednoroční zaslepené fázi. Výskyt karcinomů se nelišil od očekávaného v populaci pacientů s RA léčených klasickými, chorobu modifikujícími preparáty.

Procento pacientů přerušujících terapii se pohybovalo kolem 10 % ročně a na konci pětiletého sledování setrvalo na terapii okolo 60 % původně randomizovaných nemocných.

Tato pětiletá extenze studie terapie pacientů s RA kombinací MTX s abataceptem prokázala setrvalou účinnost kontinuální terapie a současně příznivý bezpečnostní profil abataceptu s relativně nízkým procentem přerušování léčby.

Sedmiletá data, dostupná v současnosti, potvrzují tyto závěry.

Literatura

1. Schiff M, Keiserman M, Coddling C et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(8):1096-103.
2. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, Teng J, Kremer JM. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (8):1084-9.
3. 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.* 2009;36(4):736-42.