

Empfehlungen zum Einsatz von Abatacept bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

M.Gaubitz, K.Krüger, P.Haas und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Kernempfehlungen:

- 1. In Einklang mit dem Zulassungsstatus empfiehlt die DGRh den Einsatz von Abatacept (ABC) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem oder mehreren konventionellen oder biologischen DMARDs angesprochen haben. ABC steht damit sowohl bei Neubeginn einer Biologika-Therapie als auch als bei Wechsel innerhalb der Gruppe der Biologika zur Verfügung.*
- 2. ABC sollte in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden, für eine Kombination mit anderen DMARD gibt es keine Daten aus größeren kontrollierten Studien und die Zulassung in Europa fehlt. Von einem kombinierten Einsatz von ABC mit anderen Biologika raten wir ab.*
- 3. DGRh und GKJR empfehlen - ebenfalls in Einklang mit dem Zulassungsstatus - den Einsatz von ABC in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf andere DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) einschließlich mindestens eines TNF α -Antagonisten nicht ausreichend ist.*
- 4. Die Wirkung von ABC setzt nach den Ergebnissen einer direkten Vergleichsstudie ähnlich schnell wie unter TNF-Inhibitoren ein. Dennoch ist in manchen Fällen ein verzögerter Wirkeintritt möglich. Ein Absetzen der Therapie wegen mangelnder Wirkung sollte daher bei Primärversagen (Reduzierung des DAS 28 \leq 0.6) nach drei Monaten, ansonsten nach maximal sechs Monaten erfolgen.*
- 5. ABC kann per Infusion oder subkutaner Injektion angewendet werden; diese Applikationsformen weisen im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit keine wesentlichen Unterschiede auf. Welche Verabreichungsform verwendet wird, sollte nach individuellen Gesichtspunkten (z.B. Compliance) entschieden werden. Bei Beginn einer subkutanen Therapie kann eine i.v. "Loading Dose" verwendet werden.*
- 6. Zwar legen die vorhandenen Studien eine geringere Rate schwerer Infektionen unter ABC innerhalb der Gruppe der Biologika nahe, dennoch treten Infektionen wie bei allen Biologika leicht gehäuft auf, entsprechend empfehlen wir, Vorsichtsmaßnahmen, wie für die gesamte Gruppe der Biologika bekannt, einzuhalten (Einzelheiten siehe Text).*

7. Vor Beginn der Therapie sollten die Patienten zusätzlich zu aktueller Erfassung des klinischen und radiologischen Krankheitsstatus (z.B. DAS28, Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße) sowie aktuellem Laborstatus (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT, Kreatinin) einem Tbc-Screening unterzogen werden und bei positivem Resultat eine prophylaktische Therapie mit Tuberkulostatika (gemäß Guidelines) erhalten. Ebenso sollte ein Screening auf Hepatitis B erfolgen.

8. Während der ABC-Therapie soll nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden. Eine verminderte Impfantwort auf Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken ist beschrieben, die Pneumokokken-Impfung ist jedoch meist mit einer ausreichenden Impfantwort verbunden. Wir empfehlen, die erforderlichen Impfungen vor Beginn der Therapie durchzuführen.

9. Eine Anwendung von ABC in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist nicht zu empfehlen. In Einklang mit der Fachinformation empfehlen wir für Patientinnen eine Absetzfrist von 14 Wochen vor Konzeption.

10. Eine vermehrtes Auftreten von Malignomen oder Lymphomen unter ABC ist bisher nicht nachgewiesen. In Anbetracht der limitierten Erfahrungen empfehlen wir bei anamnestisch bekannten Malignomen dennoch eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung.

11. Akute Infusionsreaktionen bei i.v.Gabe und lokale Reaktionen unter s.c.Gabe kommen bei Therapie mit ABC gelegentlich (in Studien 0.1 - 1 %) vor, sie führen nur sehr selten zum Abbruch, wir empfehlen jedoch eine Überwachung während der Infusion; eine Prämedikation ist bei Infusionstherapie nicht notwendig.

Abatacept (ABC) ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen CTLA4 und einer modifizierten Fc-Region des humanen IgG1 (1). Das Fusionsprotein bindet mit größerer Affinität an CD80/86 als CD28. Hierdurch inhibiert ABC CD28-abhängige T-Zell-Antworten. Der über CD28 auf Seiten der T-Zelle und CD80 bzw. CD86 auf Seiten der antigenpräsentierenden Zelle vermittelte Zell-Zell-Kontakt ist einer der am besten charakterisierten Kostimulationswege zur Aktivierung der T-Zelle. Die für die RA typische vermehrte Aktivität der T-Zelle ist neben dem antigenspezifischen Stimulus über den T-Zell-Rezeptor durch kostimulatorische Signale wie den CD28/ CD80/CD86-Weg verursacht. In jüngerer Zeit wird diskutiert, daß ein direkter Effekt der CTLA4/CD80/CD86 - Bindung eine wichtigere Rolle als die Kostimulation spielen könnte - hierzu sind noch bestätigende Daten abzuwarten.

Nach Rituximab war ABC 2007 das zweite Biologikum, welches in Deutschland für den Einsatz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zugelassen wurde, die auf vorherige Anwendung von TNF-Blockern nicht ausreichend angesprochen oder mit Unverträglichkeit reagiert haben. Inzwischen besteht auch eine Zulassung für den „first-line-Einsatz“ nach einem traditionellen DMARD wie Methotrexat; Ende 2012 wurde eine subkutane Form der Applikation für dieselben Indikationen zugelassen. In der Kinderrheumatologie besteht eine Zulassung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab dem 6ten Lebensjahr mit einer polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA).

Die nachfolgenden Empfehlungen sollen Hilfestellung für die Anwendung von ABC in der täglichen Praxis geben. Sie wurden zu diesem Zweck von der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erarbeitet und verabschiedet. Sie entstanden auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche mit Erfassung der Literatur bis 31.8.2012 sowie in Anlehnung an ein internationales Konsensus-Statement (2). Einige wegweisende Publikationen wurden noch anhand einer weiteren orientierenden Literatursuche bis zum 30.3.2013 mitbearbeitet. Die jetzt vorliegende aktualisierte Fassung ersetzt die 2008 erschienenen früheren Empfehlungen.

Voraussetzungen und Rahmenbedingungen für den Einsatz von ABC bei RA

Grundvoraussetzung für den Einsatz von ABC ist die gesicherte Diagnose einer RA. Die Substanz ist bisher ausschließlich für den kombinierten Einsatz mit Methotrexat zugelassen. Als Therapieziel für die RA gilt heute das Erreichen einer Remission, definiert z.B. durch einen DAS 28- Zielwert von < 2.6. Wird mit der laufenden Therapie dieses Ziel in einem angemessenen Zeitraum (in der Regel 3 - 6 Monate) nicht erreicht, sollte eine Modifikation erfolgen. Bei Erfolglosigkeit vorheriger DMARD-Therapie (3), aber auch speziell vorheriger TNF-Blocker-Therapie (4) hat sich ABC bei einem Teil der Patienten als gut wirksam erwiesen. Es kann dementsprechend eingesetzt werden, wenn die Erkrankung zuvor nicht ausreichend auf die Therapie mit einem oder mehreren traditionellen oder biologischen DMARD angesprochen hat, außerdem wenn unter dieser Vortherapie eine Unverträglichkeit auftritt und die weitere Gabe unmöglich macht. Der Einsatz von ABC ist also zu empfehlen

- bei unzureichendem Ansprechen auf zwei traditionelle DMARD-Therapien (z.B. mit MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) unter ausreichender Dosierung und Anwendungslänge (zumindest je drei Monate)
- bei unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere biologische DMARDs wie TNF-Inhibitoren, Tocilizumab, Rituximab
- bei Unverträglichkeit der obengenannten Therapien

Gemäß der S1-Leitlinie der DGRh zur sequentiellen Therapie (5) ist ein Einsatz von ABC bereits nach einer erfolglosen DMARD-Ersttherapie, d.h. nach drei Monaten, in speziellen Fällen mit Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren (wie hohe

Entzündungsaktivität, Nachweis von Rheumafaktoren und/oder anti-CCP-Antikörpern, insbesondere in hoher Konzentration) möglich.

Auch wenn die bisherigen Studienergebnisse keine erhöhte Rate von Tbc-Reaktivierungen unter ABC signalisieren, sollte in Anbetracht der noch limitierten Erfahrungen vor Beginn der Therapie ein Tbc-Screening analog zu den für die TNF-Blocker-Gabe erstellten Empfehlungen (6) erfolgen. Ebenso sollte eine Hepatitis-B-Testung durchgeführt werden, da bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen mit dem Einsatz der Substanz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B vorliegen: In einer kleinen Fallstudie mit acht Patienten unter ABC kam es bei vier nicht virustatisch behandelten zu einer Reaktivierung, bei den virustatisch behandelten dagegen in keinem Fall (7).

Wie bei anderen Biologika sollte die Therapie mit ABC ausschließlich durch Ärzte mit Erfahrungen im Umgang mit derartigen Substanzen, in der Regel internistische Rheumatologen initiiert, durchgeführt und überwacht werden.

Durchführung der Therapie

ABC kann intravenös als Kurzinfusion oder subkutan als Injektion verabreicht werden. Intravenös wird die Substanz mittels einer halbstündigen Kurzinfusion ohne Prämedikation appliziert, die Dosierung liegt bei etwa 10 mg/Kg Körpergewicht pro Infusion (< 60 kg: 500 mg, 60 – 100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg). Infusionen werden zu Beginn und nach 2 bzw. 4 Wochen, dann vierwöchentlich gegeben. Für abweichende Dosierungen (z.B. Verkürzung oder Verlängerung des Infusionsintervalles) liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Subkutan wird ABC wöchentlich als Fertigspritze mit 125 mg Wirkstoff injiziert. Auch die subkutane Dauertherapie sollte laut Fachinformation wenn möglich mit einer intravenös verabreichten Aufsättigungsdosis (in der oben angegebenen Menge) begonnen werden; die erste subkutane Injektion sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Aufsättigungsinfusion gegeben werden. Beim Wechsel von intravenöser auf subkutane Anwendung sollte die erste subkutane Injektion zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Infusion erfolgen (8).

Die kombinierte Anwendung mit MTX ist im Label vorgegeben, für eine Empfehlung alternativer DMARDs als Kombinationspartner z.B. bei MTX-Unverträglichkeit oder – Kontraindikationen reichen die bisherigen Erfahrungen nicht aus, solche Kombinationen sind auch nicht zugelassen. Von einer Anwendung in Kombination mit anderen Biologika, speziell TNF-alpha-Inhibitoren, wird aufgrund erhöhter Nebenwirkungsraten, vor allem Infektionen, abgeraten (30). ABC zeigte sich in einer frühen Phase II-Studie auch monotherapeutisch wirksam (9), aufgrund fehlender weiterer Erfahrungen ist bisher jedoch nicht einzuschätzen, ob eine Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit eine zusätzliche Alternative darstellt. Eine Zulassung hierfür besteht in Deutschland nicht.

Eine vorausgegangene TNF-Blocker-Therapie wurde unter Studienbedingungen einen (Etanercept) bzw. zwei Monate (Infliximab) vor der ersten ABC-Gabe abgesetzt (5). Inwieweit dieses Intervall einzuhalten ist oder verkürzt werden kann,

ist bisher nicht restlos geklärt. In der ARRIVE-Studie wurden zwei Vorgehensweisen - Absetzen der TNF-Blocker-Vortherapie \geq zwei Monate vor ABC vs. Beginn zum Zeitpunkt der turnusmäßig nächsten TNF-Gabe - miteinander verglichen, es zeigten sich bezüglich Wirkung und Sicherheit keine Unterschiede (10). Untersuchungen zum Vorgehen nach Beendigung einer ABA-Behandlung in Bezug auf nachfolgende Biologika-Therapie gibt es bisher nicht.

ABC entwickelt in manchen Fällen erst in einem längeren Zeitraum seine volle Wirksamkeit. So steigerte sich z.B. in der AMPLE-Studie (19, 19a, nähere Einzelheiten zur Studie s.unten) der Anteil der Patienten in DAS 28-Remission von ca. 25 % nach drei Monaten noch auf ca. 30 % nach sechs Monaten Therapie mit ABC. Ein Absetzen wegen zu geringer Wirksamkeit sollte deshalb nur im Fall komplett fehlender Response (Besserung im DAS 28 $<$ 0.6) bereits nach drei Monaten erfolgen, im Fall partieller Response aber sollte die Entscheidung hierüber etwa nach sechs Monaten getroffen werden.

Empfohlene Ausgangs- und Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn der Therapie sollten eine aktuelle Erfassung des klinischen und radiologischen Krankheitsstatus (z.B. DAS28, Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße) sowie ein aktueller Laborstatus (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT, Kreatinin), schließlich ein aktuelles Tbc- und Hepatitis-B-Screening (s. oben) vorliegen.

Die genannten Laborparameter sollten unter Therapie in den ersten drei Monaten monatlich, danach dreimonatlich überprüft werden. Parameter der Krankheitsaktivität werden im ersten Behandlungsjahr zumindest vierteljährlich bestimmt, radiologische Kontrollen sind zumindest jährlich empfehlenswert. Auf zusätzlich erforderliche Kontrollen aufgrund der Begleitmedikation ist gesondert zu achten.

Kontraindikationen und Sondersituationen

Der Einsatz von ABC ist bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und seine Einzelbestandteile kontraindiziert. Eine weitere Kontraindikation stellen schwere sowie unkontrollierte Infektionen dar.

Ein kombinierter Einsatz von ABC mit anderen Biologika ist aufgrund negativer Erfahrungen – erhöhte Infektionsrate in kontrollierten Studien mit TNF-Blockern – bzw. fehlender Erfahrung (weitere Biologika) nicht zu empfehlen (30). Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte unter laufender Therapie mit ABC nicht erfolgen, nach Absetzen ist eine Latenzzeit von drei Monaten bis zur Durchführung erforderlich. Impfungen mit abgetöteten Vakzinen sind möglich, Untersuchungen zur Influenza- und Pneumokokken-Impfung unter laufender Therapie haben wechselnde Ergebnisse erbracht. Eine zwar verringerte, aber protektive Impfantwort war bei Impfung gegen Tetanus und Pneumokokken 28 Tage nach letzter ABC-Gabe bei den meisten Probanden feststellbar (11). Hingegen ist von einer nicht ausreichenden Influenza-Impfantwort auszugehen: Bei Impfung mit dem pandemischen Influenza-A/H1N1-

Vakzin lag die Impfantwort unter ABC signifikant niedriger als unter MTX in Monotherapie und in einer Kontrollgruppe, ein ausreichender Titer wurde bei 9 % vs. 58 % bzw. 69 % erreicht (12). Vorzugsweise sollte der Impfstatus generell wie bei jeder anderen immunsuppressiven Therapie vor der ersten Verabreichung aktualisiert werden.

Zwar wurden unter ABC im Tierversuch keine teratogenen Wirkungen festgestellt, dennoch sollte die Substanz mangels Erfahrungen sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit nicht eingesetzt werden. Ein Absetzen 14 Wochen vor Konzeption ist bei Patientinnen notwendig, eine sichere Antikonzeption sollte dementsprechend nach Absetzen noch 14 Wochen lang weiter erfolgen (8). Für Patienten unter ABC wird ein Absetzen in der Fachinformation nicht verlangt, negative Erfahrungen bei fortlaufender Therapie sind nicht bekannt.

Zum perioperativen Risiko unter laufender Therapie mit ABC gibt es bisher nur eine Fallserie mit acht Patienten, hier traten bei zwei-bis dreiwöchiger Pause vor dem Eingriff keine Komplikationen auf (13). Die Empfehlungen der DGRh zum perioperativen Management unter immunsuppressiver Therapie raten in Anlehnung an entsprechende internationale Empfehlungen zu einer Therapiepause von vier Wochen vor Eingriff (14).

Wirksamkeit von ABC bei Patienten mit RA

Die zulassungsrelevanten Studien untersuchten den Einsatz von ABC in Kombination mit MTX bei Patienten mit RA.

- AIM-Studie (15): Bei Patienten mit aktiver RA trotz Vortherapie mit MTX > 15 mg/Woche zeigte ABC im Vergleich zu Placebo bei den 3 Hauptzielvariablen (ACR-20-Ansprechen, HAQ und radiologische Progression) statistisch signifikante Verbesserungen, dazu auch im DAS 28 und im SF 36. 50% der ABC-Patienten boten innerhalb von zwei Jahren keine radiologische Progression. Nach 3 Jahren einer open-label-Verlängerung (alle Patienten erhielten ABC) waren die ACR20-, 50-, und 70-Ansprechraten mit 84,8%, 63,4%, und 37,5% ähnlich wie nach einem Jahr (82,3%, 54,3%, 32,4%), der Genant-modifizierte Sharp-Score zeigte eine von Jahr zu Jahr zunehmende Reduktion der Progression. (16)
- ATTAIN-Studie (17): Bei Patienten mit aktiver RA trotz eines oralen DMARD über mindestens 3 Monate, die zudem aktuell oder ehemals auf einen TNF-alpha-Inhibitor nicht angesprochen hatten, führte die Hinzunahme von ABC nach 6 Monaten zu einer statistisch signifikanten Verbesserung im ACR20- und DAS28-Ansprechen (50 vs. 20 %, Δ DAS 2.0 vs. 0.7), HAQ (HAQ-DI Response 47 vs. 23 %) sowie in allen Komponenten des SF 36 **im Vergleich zu Placebo**. Dieser Vorteil war auch nach zwei Jahren Fortsetzung der Therapie nachzuweisen.

Weitere Wirksamkeitsstudien:

- a) Vergleich zu anderen Biologika:

In der ATTEST-Studie (18) wurden Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX zusätzlich mit ABC, Infliximab oder Placebo behandelt. ABC und INF (3 mg/kg KG alle 8 Wochen) zeigten vergleichbare Wirksamkeit – allerdings war die Studie nur für Vergleich der Sicherheit gepowert. Dabei zeigten sich unter ABC deutlich weniger schwere unerwünschte Ereignisse, speziell Infektionen und Therapieabbrüche. In einer Verlängerungsstudie über 2 Jahre wiesen 26,1% der ABC-Patienten und 28,6% der von Infliximab in der Verlängerung auf ABC gewechselten Patienten eine DAS28-Remission auf. In der AMPLE-Studie (19) wurden Patienten mit aktiver RA trotz MTX-Therapie entweder mit ABC 125 mg subkutan / Woche oder Adalimumab (ADA), 40 mg alle 2 Wochen, behandelt. In beiden Gruppen erreichten etwa 64% das ACR20-Ansprechen ohne statistisch relevante Unterschiede; auch die Kinetik des Ansprechens sowie der Anteil von Patienten ohne radiologische Progression war vergleichbar. Bis auf vermehrte Reaktionen an der Injektionsstelle in der ADA-Gruppe unterschieden sich auch die Sicherheitsdaten nicht voneinander, sie entsprachen für beide Substanzen dem in anderen Studien gezeigten Profil. Die kürzlich publizierte Daten dieser Studie (19a) bestätigten die Gleichwertigkeit beider Therapien über den gesamten Studienzeitraum.

- b) Patienten mit undifferenzierter Arthritis bzw. früher RA:

In der ADJUST-Studie (20) wurden anti-CCP-positive Patienten mit undifferenzierter oder früher Arthritis (<18 Monate) eingeschlossen, die maximal 2 ACR-Klassifikationskriterien (nach der alten Klassifikation von 1987) erfüllten. 6 Monate ABC- Therapie führten dazu, dass nach einem Jahr signifikant weniger Patienten (46%) die ACR-Kriterien der RA erfüllten als in der Placebogruppe (67%).

Die AGREE-Studie (21,22) zeigte, dass bei MTX-naiven Patienten mit früher RA und frühzeitiger Erosivität die Kombinationstherapie von ABC und MTX versus MTX mono bei signifikant mehr Patienten zu einer DAS28-Remission und radiologischem Nichtfortschreiten führte (41.4 vs. 23.3% bzw. 61.2 vs. 52.9%). Speziell in der Subgruppe der Patienten ohne radiologisches Fortschreiten war der Anteil mit DAS 28-Remission oder niedrigem DAS28 in der ABC-Gruppe signifikant höher (43,2 vs 22,7% bzw 57,4 vs 40,6%.)

-

- c) Vergleich der intravenösen zur subkutanen ABC-Applikation

In der ACQUIRE-Studie (23) wurde bei über 1400 RA-Patienten mit aktiver RA und unzureichendem Ansprechen auf MTX die subkutane Anwendung von ABC (125 mg wöchentlich nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis von etw 10 mg / kg KG intravenös) mit der Infusionstherapie (an Tag 1,15, 29 und dann alle 4 Wochen) verglichen. Sowohl ACR-Ansprechraten wie auch die Rate von Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen waren fast identisch. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei Verum-Injektionen und Placebo-Injektionen bei 2,5 bzw 2,6 % auf.

Bei Patienten, die in der ATTUNE-Studie (24) von intravenöser auf subkutane Therapie wechselten (erste subkutane Injektion bis zu 30 Tage nach der letzten Infusion) kam es weder zu einem Nachlassen der Wirksamkeit noch

vermehrten Nebenwirkungen. Nur 1,6% der Patienten wiesen Reaktionen an der Injektionsstelle auf. 8 von 122 Patienten wiesen Anti-ABC-Antikörper auf, davon 6 schon nach der i.v.-Therapie; bei 2 dieser Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung.

Unerwünschte Wirkungen

Die Daten zu Nebenwirkungen unter ABC stammen aus den zulassungsrelevanten fünf publizierten Placebo-kontrollierten Studien, aus open-label-Verlängerungen, Studien zur subkutanen Applikation und teils auch aus Registerdaten.

In den zulassungsrelevanten Studien wurden 1960 Patienten mit verschiedenen Dosen von ABC (0,5, 2 oder 10 mg/kg Körpergewicht) zwischen 24 und 48 Wochen behandelt und beobachtet. Alle Patienten hatten durchgehend eine DMARD-Therapie, in etwa 75% Methotrexat. Die Zahl der Nebenwirkungen war insgesamt ähnlich in den ABC- und Placebo-Gruppen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Übelkeit; diese traten je nach Studie in bis zu 13 % der Fälle auf und waren mehrheitlich nicht signifikant häufiger als in den Placeboarmen. Auch die Zahl schwerwiegender unerwünschter Wirkungen war in den ABC-Gruppen nicht signifikant vermehrt, die Zahl der Abbrüche aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen jedoch leicht erhöht.

a) Infektionen

Genauer soll die Zahl schwerer Infektionen und die Art der Infektionen betrachtet werden. In der Pilotstudie von Moreland (9) ohne begleitende DMARD-Therapie war die Zahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UE) in den Verum-Gruppen mit 4% geringer als in der Placebo-Gruppe mit 13%; ein Patient unter ABC entwickelte eine septische Arthritis. Abbrüche aufgrund von UEs traten bei 4 von 90 Verum-Patienten auf, jedoch bei keinem Placebo-Patienten. Infusionsreaktionen waren in den Verum- und Placebo-Gruppen ähnlich häufig.

In der Phase IIb-Dosisfindungsstudie (25) wurde ABC gut vertragen. Die häufigsten UEs Nasopharyngitis, Kopfschmerz und Übelkeit waren bei Verum- und Placebo-Patienten vergleichbar häufig. Schwerwiegende UEs wurden seltener in der 10 mg/kg KG-Gruppe berichtet als in den 2 mg- und Placebo-Gruppen, ebenso Studienabbrüche. Atemwegsinfektionen wurden bei 5 Patienten der 10 mg-ABC-Gruppe und bei einem Placebo-Patienten berichtet.

In der ATTAIN-Studie (4) erhielten 258 Patienten nach TNF-alpha-Hemmer-Versagen ABC zusätzlich zu einem DMARD, in 75% MTX. Häufigkeiten von UEs (79,5 und 71,4%) und schwerwiegenden UEs (10,5 und 11,3%) waren vergleichbar zwischen ABC und Placebo, ebenso die Abbruchraten. Infektionen waren in der ABC-Gruppe numerisch leicht vermehrt (37,6 vs 32,3%), ebenso Infusionsreaktionen (5 vs 3%). 150 von 317 Patienten vollendeten die Verlängerungsstudie über insgesamt 5 Jahre. In dieser Verlängerungsstudie war die Häufigkeit von Nebenwirkungen (speziell schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Infektionen, ernste Infektionen, Malignome und Autoimmunsymptome) nicht höher als in der doppelblinden Startphase (26)

In der AIM-Studie (3) wurden 433 Patienten, die auf MTX nicht ausreichend angesprochen hatten, mit ABC behandelt, 219 erhielten Placebo. Auch hier waren UEs in der Verumgruppe nicht signifikant erhöht, wohl aber die Abbruchrate wegen der UEs (4,2 vs 1,8%). Auch schwerwiegende UEs waren unter ABC etwas häufiger (15,0 vs 11,9%), dieser Unterschied erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz. Sowohl die Zahl schwerer Infektionen (2,5 vs 0,9%) als auch die der Infusionsreaktionen (8,8 % vs 4,1%) war unter ABC numerisch höher. Je ein Tuberkuloseverdachtsfall in der ABC- und Placebo-Gruppe konnte histologisch nicht bestätigt werden. Die Daten der 3-Jahres-Verlängerung (16) ergab eine Rate von 3,2 Infektionen / 100 Patientenjahre in der Verlängerungsphase vs 4,2 in der doppelblinden Phase ..

In einer gepoolten Auswertung von über 4000 Patienten, die nach Teilnahme an einer der doppelblinden randomisierten Zulassungsstudien in open-label-Verlängerungen bis zu 8 Jahren weiterbehandelt wurden, gingen Daten aus über 12.000 Patientenjahren ein. Die Rate schwerer Infektionen war niedrig und gleichmäßig über den gesamten Beobachtungszeitraum verteilt (3,68 in der ABC-Gruppe in den randomisierten Startphasen vs 2,6 in der Placebogruppe; 2,87 in der gepoolten Verlängerungsphase (27)

In der ASSURE-Studie (28) wurden 1441 Patienten mit ABC zusätzlich zu einem traditionellen DMARD (in 80% MTX) oder darüber hinaus einem Biologikum (in 64% Etanercept) behandelt. Vergleichbar waren die Häufigkeiten von UEs, schwerwiegenden UEs und Studienabbrüchen insgesamt. Die Zahl schwerer Infektionen lag jedoch mit 2,9% (vs. 1,9%) höher als in der Placebo-Gruppe. In der Gruppe, die eine Biologika-Basistherapie und zusätzlich ABC erhielt, waren sowohl Studienabbrüche (8,7 vs 3,1%) wie auch schwere Infektionen (5,8 % vs 1,6%) signifikant häufiger als in der Gruppe, die ABC kombiniert mit einer herkömmlichen Basistherapie erhielt.

Diese Tendenz war auch in einer weiteren Studie festzustellen, in der der Effekt einer zusätzlichen ABC-Therapie bei vorbestehenden Etanercept-Therapie an 85 Patienten geprüft wurde (29). Nach einem Jahr waren bei ähnlicher Wirksamkeit mehr SAEs (16,5% vs 2,8%) und schwere Infektionen (3,5% vs 0%) in der Kombinationsgruppe zu beobachten.

In der ATTEST-Studie zeigte sich eine geringere Rate von schwerwiegenden UEs (9,6% vs 18,2%) einschließlich schwerer Infektionen (1,9% vs 8,5%) nach einem Jahr ABC-Therapie (10 mg / kg KG alle 4 Wochen) im Vergleich zu einer Infliximab-Therapie in einer Dosis von 3 mg/kg KG alle 8 Wochen (18). Eine Metaanalyse unter Einschluss von 5 RCT fand schließlich für ABC keine erhöhte Rate an schweren Infektionen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (30).

In der CORRONA Datensammlung hatte ABC ein relatives Risiko schwerer Infektionen von 0,68 versus Infliximab; die TNF-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Rituximab wiesen ähnliche Ergebnisse wie ABC auf (31)

Die Häufigkeit von stationär behandlungspflichtigen Infektionen war in einer Auswertung von sieben Studien (etwa 2000 Patienten mit über 4000 Patientenjahren) mit 3,05 / 100 Patientenjahre in der ABC-Gruppe gering höher als in der Placebo-Gruppe (2,15 / 100 Patientenjahre), und ähnlich hoch wie aus anderen DMARD-Kohorten bekannte Raten (32)

In der Auswertung von Patienten mit der bislang längsten Anwendung von ABC (bis zu 8 Jahren) war die Häufigkeit von Infektionen in der Langzeitanwendung geringer als in der doppelblinden Startphase; die Rate nahm auch im Zeitraum zwischen 5 und 8 Jahren nicht zu (27).

Die Auswertung der Studien zur subkutanen Anwendung (1879 Patienten, über 3000 Patientenjahre) ergab eine Inzidenz von 1,94 ernsten Infektionen pro 100 Patientenjahre, verglichen mit 2,87 /100 Patientenjahre in der Gruppe mit intravenöser Applikation (2).

Infektionen mit opportunistischen Erregern, intrazellulären Erregern oder Tuberkulose wurde insgesamt in den Studien nur in Einzelfällen berichtet. In einer integrierten Auswertung aller RCTs mit Extensionsphasen bis zu acht Jahren fand sich eine Rate von 0.36 opportunistischen Infektionen pro 100 Patientenjahre ohne Ansteigen im Langzeitverlauf (27). Bezüglich Tuberkulose ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei allen Studienpatienten vor Beginn ein Tbc-Screening obligatorisch war.

b. Malignome

Noch keine ausreichenden Erfahrungen liegen zur Auswirkung einer ABC-Therapie auf Entstehung und Verlauf von Malignomen vor. In Studien bei Mäusen wurde unter ABC eine erhöhte Rate an Lymphomen und Mamma-Tumoren festgestellt. In kontrollierten Studien waren Patienten mit Malignom in der Anamnese von der Teilnahme ausgeschlossen, dies ist bei den nachfolgend dargestellten Ergebnissen zu berücksichtigen.

In den placebo-kontrollierten Studienphasen lag die Rate neuauftretender Malignome unter ABC nicht höher als unter Placebo, in den offenen Extensionsphasen zeigte sich keine Tendenz zur Zunahme (27). In diesen Studien traten in den ABC-behandelten Gruppen Karzinome, z.B. Bronchial-Karzinome, auf. Diese lagen jedoch insgesamt in der Häufigkeit nicht über der erwarteten Inzidenz für eine Vergleichspopulation von RA-Patienten. Allerdings traten mehr Neoplasmen in der Gruppe auf, die ABC zusätzlich zu einer Biologika-Therapie erhielt, als in der mit ABC und klassischer DMARD-Therapie (7% vs 2%, absolut 7 vs. 1 Patient).

4 Fälle von Lymphomen traten in den open-Label-Verlängerungsstudien auf, dies entsprach der zu erwartenden Zahl in der behandelten Gruppe. Die Rate an soliden Tumoren in 6 großen Studien und ihren Verlängerungen war nicht erhöht (33). Die Auswertung der Verlängerungsstudien bis zu 8 Jahren zeigte ähnliche Inzidenzen von Malignomen für Patienten unter ABC versus Placebo (0,73 vs 0,59 pro 100 Patientenjahre); die Inzidenz blieb auch über die gesamte Verlängerung bei 0,73 (30).

Insgesamt ergeben sich zwar bisher keine Signale für eine Assoziation, die bestehenden Erfahrungen reichen jedoch zur definitiven Beurteilung des Risikos für Malignomauslösung oder für Rezidive bei Malignomen in der Anamnese unter ABC-Therapie noch nicht aus, zumal in Studien Patienten mit Malignom-Anamnese ausgeschlossen waren.

c) Immunogenität und Infusionsreaktionen

Antikörper gegen ABC wurden bei einer kleinen Zahl von behandelten Patienten (2.8 %) nachgewiesen und führten mehrheitlich nicht zu Konsequenzen. Bei Patienten, die die Therapie abbrachen, war der Prozentsatz der Antikörper-Positiven erhöht (34). In einer kürzlich publizierten Untersuchung entwickelten rund 4% der Behandelten vorübergehend anti-ABC-Antikörper, unabhängig davon, ob ABC als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gegeben wurde. Der Antikörpernachweis korrelierte bis auf einen Patienten mit milden passageren Symptomen nicht mit Reaktionen an der Injektionsstelle oder schwereren Symptomen von Autoimmunität (35). Die Immunogenität korreliert nicht mit einer vorübergehenden Therapieunterbrechung von 3 Monaten (36). Sie ist insgesamt aufgrund der bisher vorliegenden Daten als niedrig zu beurteilen. Infusions-Reaktionen waren in allen Studien mit i.v.Verabreichungen insgesamt sehr selten und im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht. **Milde Reaktionen traten in den Phase III-Studien mit einer Rate von 11.66 vs. 9.97 pro 100 Patientenjahre auf, in der Extensionsphase sank die Rate auf 3.9/100 Patientenjahre (27). 0.4 % vs. 0.2 % der Patienten unter ABC bzw. Placebo beendeten die Therapie wegen der Reaktionen in den Phase III-Studien.**

Einsatz von ABC bei Patienten mit JIA

Grundsätzlich gelten die oben getroffenen Aussagen zu ABC auch für den Einsatz im Kindes- und Jugendalter. Folgende Besonderheiten sind jedoch zu beachten.

- Zulassungsstatus

Die Wirksamkeit von ABC wurde bei polyartikulären Verläufen der JIA in einer randomisierten, doppelt-blinden plazebokontrollierten „Withdrawal“-Studie (37) nachgewiesen. Die Patienten erhielten 4-wöchentlich Infusionen von 10mg/kg KG ABC. Dabei konnten von den initial 190 eingeschlossenen Patienten nur 122 randomisiert werden, unter anderem weil bei 64 Patienten während der initialen „open-label“ Phase keine Wirkung eintrat. Zwei Drittel der Patienten hatten eine Verbesserung des Ped ACR Cores um mehr als 30% und konnten randomisiert werden. Dabei fiel ein signifikant besseres Ansprechen der Patienten auf, die zuvor eine TNF alpha Inhibitor Therapie erhalten hatten. Die mit ABC behandelte Gruppe zeigte während der 6 monatigen randomisiert, plazebokontrollierten „withdrawal“ Studienphase eine signifikant geringere Anzahl von Rezidiven. Konsequenterweise wurde das Medikament für die Behandlung polyartikulärer Verläufe der JIA nur als „second-line drug“ d.h. nach Versagen einer DMARD und einer TNF-alpha Inhibitoren Therapie zugelassen. Die Zulassung sieht darüber hinaus eine begleitende Therapie mit Methotrexat vor. Dies setzen auch die aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) um (38).

- Off-label Einsatz

ABC wird in der Kinder- und Jugendrheumatologie im „off-label“ Bereich sehr selten bei zwei Indikationen eingesetzt. Einerseits bei therapierefraktären Verläufen einer systemischen JIA, wenn die Arthritis unter einer IL-1 Blockade nicht zum Stillstand kommt. Hier sollte zunächst das zugelassene Tocilizumab eingesetzt werden. Gelingt auch damit keine Kontrolle der Erkrankungsaktivität, oder finden sich inakzeptable UAWs, so kann ausnahmsweise eine Kombinationstherapie von Anakinra und ABC versucht werden (39). Dies stellt jedoch einen riskanten individuellen Heilversuch dar, erfordert jedoch große Erfahrung und ein lückenloses Monitoring.

Daneben gibt es auf Basis von Fallberichten und Fall-Kontrollstudien Berichte zum erfolgreichen Einsatz von ABC bei der JIA assoziierten Uveitis (40). Hier stellt ABC ein Reservemedikament bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit von TNFalpha Inhibitoren dar.

- Dosierung

Die Dosierung für die intravenöse Applikation von ABC bei Kindern und Jugendlichen unter 75 kg Körpergewicht (KG) beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen. Bei über 75 kg KG werden die bei Erwachsenen üblichen Dosierungen empfohlen. Eine Gesamtdosis über 1000 mg/Gabe sollte nicht überschritten werden. Initial erfolgt die zweite Gabe des Medikamentes bereits 2 Wochen nach Therapiebeginn, die dritte nach vier Wochen, nachfolgend vierwöchentlich. Zur Dosierung der subcutanen Präparation von ABC bei Kindern- und Jugendlichen liegen noch keine offiziellen Angaben vor.

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die bisherige Datenlage zur Sicherheit von ABC bei Kindern und Jugendlichen mit einer polyartikulären JIA ist limitiert. Von den 190 Patienten der oben zitierten „withdrawal“-Studie wurden 153 Patienten über 20 Monate nachbeobachtet. Dabei zeigte sich kein Fall von Tbc, keine Malignome, jedoch drei Pneumonien sowie 6 weitere schwere Infektionen und eine Multiple Sklerose (41). Die Rate an banalen Infektionen der oberen Luftwege zeigte sich leicht erhöht. Infusionsreaktionen sind sehr selten und relativ milde ausgeprägt. Etwa 10% der mit ABC behandelten JIA Patienten entwickeln anti-ABC-Antikörper. Insgesamt wird die Medikamentensicherheit von ABC innerhalb der Fachgesellschaften positiv bewertet.

Wie bei anderen Biologika sollte die Therapie mit ABC ausschließlich durch Kinderärzte mit Erfahrungen im Umgang mit derartigen Substanzen, in der Regel pädiatrische Rheumatologen initiiert, durchgeführt und überwacht werden.

Literatur:

1. Alten R, Märker-Hermann E. Selektive Kostimulationsblockade. CTLA4-Ig (Abatacept). Z Rheumatol 2010; 69: 601 - 607.

2. Furst DE, Keystone EC, So AK et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013; 72, Suppl.III, ii2 – ii34.
3. 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* 2006; 144: 865 – 876.
4. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Eng J Med* 2005; 353: 1114 – 1123.
5. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. *Z Rheumatol* 2012; 71: 592 - 603.
6. Manger B, Michels H, Nüsslein H et al. und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Neufassung der Empfehlungen der DGRh zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006). *Z Rheumatol* 2007; 66: 72 – 75.
7. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and Efficacy of Abatacept in Eight Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Hepatitis B. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1265 - 1268.
8. Fachinformation ORENCIA®, 2013
9. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1470-1479.
10. Schiff MH, 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-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE-trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1708 - 1714.
11. Tay L, Leon F, Vratsanos G et al. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R38.
12. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK et al. Abatacept and Reduced Immune Response to Pandemic 2009 Influenza A/H1N1 Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 476 - 480.
13. Nishida K, Nasu Y, Hashizume K et al. Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. *Mod Rheumatol*. 2013 Apr 13 [Epub ahead of print].
14. Krüger K, Albrecht K, Rehart S et al. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARDs und Biologika bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2013, in press.
15. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the longterm extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084-1089
16. Kremer JM, Russell AS, Emery P et al. Long-term safety, efficacy, and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid

arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1826-1830

17. Genovese MC, Schiff M, Luggen M 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-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554

18. Schiff M, Keiserman M, Coddling C et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103

19. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept vs adalimumab for rheumatoid arthritis. Findings of a phase-IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28-38

19a. 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* 2013, online Aug 20, 10.1136/annrheumdis-2013-203843.

20. 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

21. 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* 2009;68:1870-1877.

22. Wells AF, Westhovens R, Reed DM et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol* 2011;38:2362-2368

23. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept. A phase III noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63:2854-2864

24. 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;71:857-861

25. Kremer JM, Dougados M, Emery P et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with the Selective Costimulation Modulator Abatacept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71

26. Genovese MC, Schiff M, Luggen M et al. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012;39:1546-1554

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

28. Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. Safety of the Selective Co-Stimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients receiving Background biologic

- and non-biologic DMARDs: a 1 year Randomised Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16
29. 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;66:228-34
30. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; published online 18 Jan 2008.
31. Curtis JR, Xie F, Chen L et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1401-1406
32. Simon TA, Askling J, Lacaille D et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program : an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R67
33. Simon TA, Smitten AL, Franklin J et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-1826
34. Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, DeVona DA et al. Evaluation of Immunogenicity of the T Cell Costimulation Modulator Abatacept in Patients Treated for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2365-2373.
35. Nash P, Nayiager S, Genovese MC et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III. international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res* 2013;65:718-728
36. 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;71:38-44
37. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-92.
38. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2012; 142(2): 176-93.
39. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):180-1.
40. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(6): 821-5.
41. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., et al. Long-term safety and efficiency of abatacept in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62(6): 1792-1802.