

# Neue Daten zur Biologikatherapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

**In schweren Fällen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist die Therapie mit Biologika ein unverzichtbarer Bestandteil des Armamentariums geworden. Zu den Anti-TNF-Therapien sind mittlerweile weitere Biologika mit alternativen Wirkmechanismen hinzugekommen.**

**Reno Barth**

Anti-TNF-Biologika sind bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) seit mittlerweile rund 20 Jahren im Einsatz. Sie brachten für diese Indikation eine entscheidende Erweiterung des therapeutischen Spektrums. Allerdings zeigen sowohl klinische Studien als auch tägliche Erfahrung, dass nicht alle Patienten mit Colitis ulcerosa (UC) oder Morbus Crohn (CD) auf diese Therapien ansprechen und die Wirkung nach initialem Ansprechen schwinden kann. Neue Biologika mit neuen Wirkmechanismen sind gefragt. Einige sind bereits zugelassen, oder sie befinden sich in fortgeschrittenen klinischen Studien. Doch Phase-III-Studien liefern nur einen Teil der im Alltag benötigten Evidenz. «Klinische Studien liefern uns wichtige Informationen, aber wir lernen auch aus der

Studie untersucht (1). Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Therapie mit Infliximab (Inflixtra®, Remicade®, Remsima®) oder Adalimumab (Humira®) begonnen hatten. Demografische und klinische Daten sowie die Beanspruchung des Gesundheitssystems wurden erhoben. Als Therapieversagen wurde gewertet, falls Patienten wegen ihrer IBD hospitalisiert wurden oder eine chirurgische Therapie benötigten, falls sie die Therapie wegen eines Flares abbrachen, mehr als vier Monate nach Therapiebeginn eine Augmentation mit Steroiden benötigten oder sich ihr Zustand nach Therapiebeginn verschlechterte. In die Studie wurden insgesamt 1195 Patienten aufgenommen. Die meisten wiesen einen Charlson Comorbidity Index (CCI) Score von 0 bis 1 auf

Im Rahmen der Studie wurden auch Prädiktoren für Ansprechen oder Nicht-Ansprechen ermittelt. Bei den Patienten mit Colitis ulcerosa erwiesen sich rektale Blutungen als Prädiktor für ein Ansprechen auf die Therapie. Peyrin-Biroulet: «Rektale Blutungen zeigen aktive Erkrankung, und das ist der Zustand, in dem diese Medikamente offenbar am besten wirken.» Im Gegensatz dazu waren schwerere endoskopische Befunde mit schlechterem Ansprechen assoziiert. Bei Morbus-Crohn-Patienten erwies sich eine schwerere Erkrankung, die sich in höherem CRP und einer grösseren Zahl flüssiger oder weicher Stuhlgänge äusserte, als Prädiktor für schlechtes Ansprechen.

Eine Studie auf Basis französischer Sozialversicherungsdaten mit fast 200 000 Patienten zeigte, dass Patienten, bei denen zwischen 2009 und 2012 in Frankreich eine immunmodulierende Therapie begonnen wurde, die grosse Mehrheit (69,1% für CD und 78,2% für UC) zunächst eine Monotherapie mit einem Thiopurin erhielt (2). Die verbleibenden Patienten wurden überwiegend mit einer Anti-TNF-Monotherapie behandelt, Kombinationstherapien aus Biologikum und Thiopurin waren vergleichsweise selten. Vor allem aber zeigte die Studie, dass rund 25 Prozent der Patienten Anti-TNF-Biologika oder Thiopurine wieder absetzten. Dies führte bei weniger als einem Drittel dieser Patienten zu Hospitalisierungen oder chirurgischen Interventionen. 5 Prozent der CD- und 4 Prozent der UC-Patienten brachen sogar jegliche Therapie ab. Die unerwartet hohen Abbruchraten in Verbindung mit der relativ geringen Zahl chirurgischer Interventionen legen einen Bedarf an Deeskalationsstrategien in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen nahe, so die Studienautoren.

**In einer «Real-World»-Studie erzielten TNF-Hemmer bei den meisten IBD-Patienten keine langfristig anhaltenden Erfolge.**

Praxis, aus Langzeitstudien beziehungsweise aus Post-hoc-Analysen der grossen Studien», sagte Prof. Dr. Jean-Frederic Colombel von der Icahn School of Medicine am Mount-Sinai-Krankenhaus, New York.

## **Wie wirksam sind Anti-TNF-Therapien auf Dauer?**

Wie gut die Erfolge mit Anti-TNF-Therapien im wirklichen Leben sind, wurde in einer über mehrere Jahre hinweg in sechs Ländern durchgeführten

(83%), 16 Prozent waren zurzeit Raucher. Die mittlere Krankheitsdauer lag bei 8 Jahren, das mittlere Follow-up betrug 3,4 Jahre für UC und 4,4 Jahre für CD. Die langfristigen Erfolge der Anti-TNF-Therapien waren enttäuschend. Insgesamt wurde bei 70,8 Prozent der Patienten primäres oder sekundäres Therapieversagen konstatiert (22% waren primäre Non-Responder). «Die Therapieergebnisse sind klar suboptimal», sagte Dr. Laurent Peyrin-Biroulet vom Universitätsspital Nancy.

### Vedolizumab: unklare Bedeutung der Plasmaspiegel

Eine Alternative zu den Anti-TNF-Therapien ist der Integrin-inhibitor Vedolizumab (Entyvio®) als einziger Vertreter dieser Substanzklasse für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Die Zulassung basiert auf den beiden Phase-III-Studien GEMINI I (3) und GEMINI II (4), in die sowohl biologikanaive als auch vorbehandelte Patienten sowie Anti-TNF-Nonresponder eingeschlossen waren.

In einer aktuellen Studie wurden nun die Zusammenhänge zwischen den Talspiegeln von Vedolizumab im Serum und dem klinischen Ansprechen untersucht (5). Eine Gruppe der Universität Leuven bestimmte dazu bei den ersten 75 Patienten, die an diesem Zentrum mit Vedolizumab behandelt wurden, die Plasmatalspiegel des Biologikums während der Induktions- (Woche 2 und 6) und Erhaltungstherapie (Woche 10, 14 und 22). Diese wurden zu den klinischen Parametern in Korrelation gesetzt. Bei allen Patienten mit Colitis ulcerosa wurde zu Beginn der Studie und in Woche 10 eine Sigmoidoskopie durchgeführt. Biologisches Ansprechen war definiert durch einen Rückgang des CRP um mindestens 50 Prozent, als Remission galt ein CRP  $\leq$  5 mg/l.

Die Studie zeigte sowohl eine deutliche Variabilität der Talspiegel als auch eine Assoziation der Plasmaspiegel mit der Wirkung. Bei Patienten, die biologisches Ansprechen und/oder Remission erreichten, wurden signifikant höhere Vedolizumab-Talspiegel gemessen. In Woche 22 waren 59 Prozent (16 von 27) der Patienten mit CD in biologischer Remission. Eine endoskopisch bestätigte Heilung der Mukosa wurde bei 65 Prozent (13 von 20) der Patienten mit UC erreicht. Patienten mit Mukosaheilung hatten signifikant höhere Vedolizumab-Talspiegel als Patienten, bei denen dieses Ziel nicht erreicht wurde. «Diese ersten Erfahrungen mit Vedolizumab im klinischen Alltag zeigen eine substanzielle Variabilität der Plasmaspiegel und eine klare Korrelation zwischen Exposition und Wirkung mit entsprechenden Konsequenzen für bedeutsame klinische Outcomes. Unsere Daten legen daher nahe, dass beim Einsatz von Vedolizumab die Plasmaspiegel des Biologikums kontrolliert werden sollten», kommentiert

die Studienautorin Dr. Ann Gils von der Universität Leuven.

In einer weiteren Arbeit wurde die Bedeutung der frühen Vedolizumab-Talspiegel für die Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit Vedolizumab untersucht (6). Dabei wurden die Vedolizumab-Talspiegel in den Wochen 2 und 6 bestimmt und mit dem Erreichen klinischer Remission korreliert. Dieser war definiert durch den Harvey-Bradshaw-Index (HBI  $<$  5) für Morbus Crohn und den Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI  $<$  3) für Colitis ulcerosa. Auch nach Assoziationen der Talspiegel mit den Entzündungsmarkern Albumin und CRP wurde gesucht. In die Kohortenstudie wurden 72 Patienten (47 CD, 25 UC) aufgenommen. In den Wochen 6 und 14 erreichten 14 (30%) und 15 (32%) der CD- sowie 6 (25%) und 8 (32%) der UC-Patienten klinische Remission. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit den Vedolizumab-Talspiegeln. Diese waren auch nicht assoziiert mit steroidfreier Remission oder Normalisierung des CRP. Lediglich bei den UC-Patienten wurden sehr hohe Vedolizumabspiegel als Prädiktor für Remission identifiziert. In dieser Studie wurde auch nach Antikörpern gegen Vedolizumab gesucht. Sie wurden bei 17 Prozent der Patienten nachgewiesen, bei 7 Prozent der Probanden war ihr Auftreten nicht transient. Es zeigte sich keine Assoziation des Auftretens von Antikörpern mit dem Ansprechen auf die Therapie, wobei die Studie angesichts der kleinen Patientenzahl allerdings nicht ausreichend statistische Power hatte, um eindeutige Aussagen zu erlauben.

### Ustekinumab:

#### Dosisanpassung kann hilfreich sein

Ein neuer Hoffnungsträger für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ist der gegen die Interleukine 12 und 23 (IL12, IL23) gerichtete Antikörper Ustekinumab (Stelara®), dessen Wirksamkeit in den kürzlich präsentierten Phase-III-Studien UNITI-1 und UNITI-2 belegt wurde (EU-Zulassungsstudien). Die Responder aus beiden Studien wurden in die Studie IM-UNITI übernommen, in der die Wirkung von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie über 44 Wochen evaluiert wurde. «Für den klinischen Alltag müssen wir

aber noch lernen, wie wir mit diesem Biologikum umgehen sollen. Unklar war zum Beispiel die Frage nach einer wirksamen Rescuetherapie bei Patienten mit Wirkungsverlust», sagte Jean-Frederic Colombel.

In einer im Rahmen der UEGW von Colombel vorgestellten Analyse wurden daher die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei jenen Patienten untersucht, bei denen wegen mangelnder Wirkung oder Verlust der Wirkung Dosisanpassungen vorgenommen wurden (7). Die Studie zeigte, dass diese Strategie sicher und wirksam ist. Jene Patienten, die in UNITI erst auf eine zusätzliche Dosis Ustekinumab ansprachen, zeigten über die 44 Wochen der Erhaltungsstudie ebenso gutes Ansprechen auf die Therapie wie die primären Responder aus den UNITI-Studien. Bei Patienten mit Flares während der Erhaltungsphase brachte eine Dosisanpassung ebenfalls gute Therapieerfolge. Allerdings erlebten die Forscher dabei auch eine Überraschung: Auch eine nur scheinbare Dosisanpassung führte bei mehr als einem Drittel der Patienten zu einem neuerlichen Ansprechen nach einem Flare. ❖

### Reno Barth

Quelle: United European Gastroenterology Week 2016, Session: «Established and new drugs in IBD», am 17. Oktober in Wien.

#### Literatur:

1. Peyrin-Biroulet L et al.: Predictors of non-response or loss of response to tumour necrosis factor antagonist therapies in inflammatory bowel disease. UEGW 2016, Abstract OP008.
2. Kirchgerner J et al.: Inflammatory bowel disease course and therapeutic management in real life practice in the current era of anti-tnfs: analysis of the french administrative health databases 2009–2014. UEGW 2016, Abstract OP009.
3. Feagan B et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369(8): 699–710.
4. Sandborn W et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; 369(8): 711–721.
5. Gils A et al.: Vedolizumab exposure correlates with clinical, biological and endoscopic outcome in patients with inflammatory bowel disease. UEGW 2016, Abstract OP006.
6. Ungar B et al.: Early vedolizumab drug levels and induction success in patients with inflammatory bowel disease. UEGW 2016, Abstract OP007.
7. Sands B et al.: Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to Ustekinumab in moderate – severe Crohn's disease patients: results from the IM-UNITI maintenance study. UEGW 2016, Abstract OP005.

Anzeige  
Zambon  
Laxipeg  
32