

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Neues vom ECCO-Jahreskongress

Der diesjährige Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Wien wartete mit gut 1000 wissenschaftlichen Abstracts auf. Was sich wie schon in den vergangenen Jahren auch diesmal abzeichnete: Die therapeutischen Optionen werden vielfältiger.

Fisteln mit Stammzellen heilen

Perianale Fisteln mit mesenchymalen Stammzellen lokal heilen – ein Ansatz, der allmählich Realität zu werden scheint. In Wien wurden neue vielversprechende Phase-III-Daten zur ADMIRE-CD-Studie vorgestellt (1). Eine zentrale Rolle spielt dabei eine Substanz namens Cx601. Sie besteht aus allogenen, mesenchymalen Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen werden. Für die Studie wurden 212 Morbus-Crohn-(MC-)Patienten randomisiert, die unter behandlungsrefraktären, komplexen perianalen Fisteln litten. Während eine Gruppe die chirurgische Standardbehandlung erfuhr, applizierten die spanischen Forscher der anderen Gruppe zusätzlich zur Fisteldrainage Cx601 lokal in die Fistelgänge. Ergebnis: Nach 6 Wochen befanden sich in der Stammzellgruppe 51,4 Prozent der Patienten in klinischer Remission, in der Vergleichsgruppe aber nur 34,3 Prozent. Diese Differenz von rund 17 Prozent war bis in Woche 52 zu verzeichnen (57% vs. 40%). Zudem hatten nur knapp halb so viele der mit Stammzellen Behandelten bis Woche 52 ein Rezidiv (25% vs. 44,1%).

IL-23 verhindert anti-TNF-Apoptose

Warum reagieren manche MC-Patienten nicht auf eine anti-TNF-Therapie? Dr. Heike Schmidt von der Universität Erlangen und ihr Team warfen einen tieferen Blick auf die molekularen Mechanismen, die einem solchen Scheitern zugrunde liegen (2). So konnte bei Nonrespondern eine Aufregulierung von TNF-2- und IL-23-Rezeptoren (und eine Aktivierung des entsprechenden Signalwegs) sowie von T-Zellen festgestellt werden. Das Interleukin 23 (IL-23), so die Beobachtung der jungen Forscherin, hebt bei Nonrespondern eine anti-TNF-induzierte Apoptose in mukosalen T-Zellen auf. Diese Apoptoresistenz in den Mukosa-T-Zellen erweitert wiederum die Unempfindlichkeit gegenüber anti-TNF, was letztlich die Entzündung der Darmschleimhaut fördert. Die Untersuchung wurde als ein Highlight des diesjährigen ECCO-Kongresses gewürdigt.

Lymphozytäre Kolitis: Budesonid versus Mesalazin

Die lymphozytäre Kolitis ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms, bei der die Schleimhaut mit Lymphozyten infiltriert wird. Da die Darmschleimhaut bei einem Ausbruch unauffällig ist, erfolgt der Nachweis im Labor über Gewebeproben. Die Erkrankung ist ein häufiger Grund für chronischen, nicht blutigen, wässrigen Durchfall, oft gepaart mit Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Übelkeit. Zwar konnte in kleineren Studien die Wirksamkeit einer Behand-

lung mit Budesonid (Budenofalk®) gezeigt werden, in einem aktuellen Cochrane-Review wurden jedoch weitere randomisierte, plazebokontrollierte Studien gefordert. Auch für Mesalazin (Salofalk®) lagen als Behandlungsoption bislang zu wenige valide Untersuchungen vor.

Aus diesem Grund wurde eine internationale randomisierte, plazebokontrollierte, multizentrische Studie durchgeführt, in der 57 Patienten mit lymphozytärer Kolitis entweder mit Budesonid (9 mg/täglich), Mesalazin (3 g/täglich) oder Plazebo behandelt wurden (3). Die Teilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 59 Jahren und waren zu 72 Prozent weiblich. Die am Kongress vorgestellten Ergebnisse zeigten nach 8 Wochen signifikant höhere klinische Remissionsraten in der Budesonidgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe (ITT: 79% vs. 42%; $p=0,01$). Ein solch statistisch signifikanter Unterschied konnte zwischen Mesalazin und Plazebo nicht beobachtet werden (ITT: 63% vs. 42%; $p=0,09$). Entsprechend fiel auch die histologische Remission in den Gruppen sehr unterschiedlich aus: Während unter Budesonid 68 Prozent der Patienten mit lymphozytärer Kolitis eine histologische Remission vorwiesen, waren es unter Mesalazin nur 26 Prozent (Plazebo 21%). Hinsichtlich Nebenwirkungen gab es zwischen den drei Gruppen keine Unterschiede.

Vom Original zum Biosimilar – und zurück

In den vergangenen Jahren konnte am ECCO-Kongress immer wieder gezeigt werden, dass ein erfolgreicher Wechsel von Infliximab (Remicade®) auf ein Biosimilar (CT-P13, Inflectra® oder Remsima®) möglich ist. Ungarische Wissenschaftler interessierten sich im Rahmen einer Veränderung der nationalen Gesundheitspolitik für den umgekehrten Weg: Ist unter Real-Life-Bedingungen ein Wechsel vom Biosimilar auf das Originalprodukt ebenso problemlos? Tatsächlich wurde zu Beginn der Untersuchung nur bei 1 von 117 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (98 Patienten mit MC, 19 mit Colitis ulcerosa [CU]) nach dem Wechsel vom Biosimilar auf das Originalprodukt eine Unverträglichkeit beobachtet (4).

Den herkömmlichen Weg, nämlich den Wechsel vom Infliximaboriginalpräparat zum Biosimilar gingen Forscher aus den Niederlanden. Sie wollten in einer multizentrischen Open-Label-Studie vor allem durch das Biosimilar verursachte mögliche Einflüsse auf die Lebensqualität der Patienten untersuchen (5). Dafür wurde 119 Teilnehmern mit CED (77 MC, 42 CU) direkt nach dem Wechsel, nach der zweiten und der sechsten Infusion ein Fragebogen vorgelegt (IBDQ). Ergebnis: Sowohl die klinische Wirksamkeit der Therapie als

auch die Lebensqualität waren nach dem Wechsel auf ein Biosimilar nicht signifikant verändert, so die Wissenschaftler. Wie stehen die Patienten zu einem möglichen Wechsel vom TNF- α -Originalprodukt auf ein Biosimilar? Französische Forscher befragten in Interviews rund 100 Patienten mit CED oder rheumatoider Arthritis (6). Dabei standen 60 Prozent der Teilnehmer Generika aufgeschlossen gegenüber, 87 Prozent hatten jedoch noch nie von den Biosimilars gehört, und nur 57 Prozent würden einem Wechsel auf ein Infliximabbiosimilar zustimmen, allerdings unter der Voraussetzung, dass Wirksamkeit und Sicherheit äquivalent seien. Die Resultate zeigten, dass hier noch Informationsbedarf bestehe, meinten die Experten.

Aber auch wenn der Wechsel auf ein Biosimilar vollzogen ist, bleiben Bedenken, wie in einer weiteren französischen Untersuchung deutlich wurde (7). Von ursprünglich 113 CED-Patienten unter dem Biosimilar erfuhren 14 in der nachfolgenden Zeit einen Wirkverlust, der bei 11 von ihnen durch eine Dosisoptimierung wieder verschwand. Im Vergleich zu denen, die nicht gewechselt hatten, litten signifikant weniger Patienten mit dem Biosimilar unter Fatigue. Trotz dieser Verbesserungen waren viele Patienten auch nach dem erfolgreichen Wechsel besorgt über die Möglichkeit einer Verschlechterung unter der neuen Therapie.

Vorsicht bei Schwangerschaft

Einen Young-ECCO-Award 2018 erhielt Annick Moens aus Leuven, Belgien, für ihre Untersuchung zum möglichen Einfluss der $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Hemmung auf Schwangerschaften (8). Tierstudien hatten gezeigt, dass der Ligand von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin während der Plazentaentwicklung in den mütterlichen Gefässen exprimiert wird und deshalb die Blockade durch Vedolizumab (Entyvio®) Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben könnte.

In einer Beobachtungsstudie wurden nun 23 Schwangerschaften analysiert. Bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren 18 Kinder geboren, 2 Schwangerschaften wurden abgebrochen, 5 waren noch nicht beendet. 12 Frauen befanden sich in Remission, bei ihnen waren folgende Komplikationen festzustellen: intrauterine Wachstumsverzögerungen (1 \times), Eklampsie (1 \times), vorzeitiger Blasensprung (2 \times) und angeborene Fehlbildungen (2 \times), nämlich Hüftdysplasie und eine Pulmonalklappenstenose. Bei 3 von 5 Frauen mit aktiver Erkrankung verlief die Schwangerschaft ohne Auffälligkeiten, 1 Patientin verlor ihren Fetus durch eine Chorioamnionitis und 1 durch einen aktiven Schwangerschaftsabbruch aufgrund von Beziehungsproblemen. 2 Frauen wurden durchgehend mit Vedolizumab behandelt, bei den anderen wurde die Behandlung im ersten (4 \times), zweiten (11 \times) oder dritten Trimester (1 \times) unterbrochen.

Die Ergebnisse dieser Kohortenstudie lassen aufgrund der geringen Fallzahlen noch keine abschliessenden Schlussfolgerungen zu. Trotzdem sei deutlich geworden, so die Autoren, dass ein Einsatz des $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Hemmers während der Schwangerschaft nur dann erfolgen sollte, wenn der zu erwartende Nutzen grösser sei als die möglichen Risiken.

Früh behandeln

Immer deutlicher wird, dass in den ersten 18 Monaten der Erkrankung, im sogenannten «window of opportunity», die

grösste therapeutische Einflussmöglichkeit auf den Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen besteht. Für die in Wien vorgestellten Real-World-Daten des US-amerikanischen VICTORY-Konsortiums wurden MC-Patienten mit einer Krankheitsdauer von bis zu 2 Jahren ($n = 62$) solchen mit einer Dauer über 2 Jahren ($n = 588$) gegenübergestellt (9). Während 38 Prozent der früh mit dem Integrinhemmer Vedolizumab behandelten Patienten nach einem halben Jahr eine klinische Remission erreichten, waren dies bei den erst spät mit dem Biologikum behandelten nur 23 Prozent ($p < 0,01$), so Prof. Dr. med. Stefan Schreiber von der Universität Kiel. Ebenfalls deutliche Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der steroidfreien Remission (43% vs. 14%) und der mukosalen Heilung (29% vs. 13%).

«Direkte» Vergleiche zwischen Biologika

Direkte Vergleiche zur Wirksamkeit unterschiedlicher Biologika existieren nur wenige. Um so erfreulicher, als in Wien mehrere Studien vorgestellt wurden, in denen mittels der Propensity-Score-Methode unterschiedliche Wirkstoffe «direkt» miteinander verglichen wurden. Dabei werden die Resultate bei Patienten mit ähnlichen Merkmalen aus verschiedenen Studien miteinander verglichen.

So stellten Wissenschaftler zwei Analysen vor, in denen sie im Rahmen des VICTORY-Konsortiums die Effektivität einer Integrin- mit der einer TNF- α -Hemmung bei CED unter Real-World-Bedingungen gegenüberstellten (10). Die nach der Propensity-Score-Methode gematchten 538 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC erhielten entweder Vedolizumab oder einen TNF- α -Inhibitor. Nach 12-monatiger Therapie erwies sich Vedolizumab zumindest als ebenbürtig. Hinsichtlich der Mukosaheilung war die Vedolizumabgruppe der TNF-Inhibitor-Vergleichsgruppe sogar überlegen (50% vs. 41%; HR: 1,67). Der Vergleich der Integrin- mit der TNF- α -Hemmung bei CU erbrachte nach 12 Monaten ähnliche Resultate: Vedolizumab war bezüglich Mukosaheilung (50% vs. 42%, HR: 1,73) und klinischer Remission (54% vs. 37%; HR: 1,54) gegenüber der anti-TNF- α -Behandlung im Vorteil (11).

Eine niederländisch-belgische Arbeitsgruppe verglich zudem die Wirksamkeit des IL-12/23-Inhibitors Ustekinumab (UST; Stelara®) mit Vedolizumab (VDZ) (12). Für die Beobachtungsstudie wurden 42 neu mit UST mit 42 neu mit VDZ behandelte MC-Patienten verglichen. In beiden Gruppen verminderte sich die klinische Krankheitsaktivität (Harvey Bradshaw Index, HBI) nach 12 Wochen signifikant (VDZ $-2,9$ $p = 0,002$; UST $-4,2$ $p < 0,001$). Hinsichtlich des HBI konnte sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen zwischen den beiden Wirkstoffen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach 24 Wochen befanden sich 46,2 Prozent der VDZ- und 57,9 Prozent der UST-Patienten in steroidfreier klinischer Remission ($p = 0,44$). Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar.

Option für refraktäre Patienten

Was tun mit Patienten, die weder auf eine anti-TNF-Therapie noch auf eine Integrinhemmung reagiert haben? In eine belgische Studie wurden 142 Patienten mit moderatem bis schwerem MC eingeschlossen, die vergebliche Behandlungen mit diesen beiden Biologikaklassen hinter sich hatten (13). Sie alle

Kasten:

Im Bericht erwähnte Medikamente

Adalimumab	Humira®
Apremilast	Otezla®
Budesonid	Budenofalk®
Infliximab/CT-P13	Remicade®, Inflectra®, Remsima®
Mesalazin	Salofalk®
Tofacitinib	Xeljanz®
Ustekinumab	Stelara®
Upadacitinib	in Phase-II, noch kein Medikament zugelassen
Vedolizumab	Entyvio®

wurden nun mit dem IL12/23-Inhibitor Ustekinumab behandelt. 8 beziehungsweise 16 Wochen nach Beginn der Therapie wurde bei der Hälfte dieser Patienten ein Rückgang des fäkalen Calprotectins um 33 Prozent beziehungsweise 39,4 Prozent registriert. Nach 16 Wochen erreichten 53,5 Prozent eine klinische Response, 31,7 eine klinische Remission, 27,5 Prozent eine steroidfreie klinische Remission und 10,5 Prozent eine klinische und biologische Remission.

Mehr Mukosaheilung mit Treat-to-Target-Strategie

Gemäss den aktuellen ECCO-Guidelines zu Diagnose und Management von MC können zur Überwachung von Therapien und zur Prädiktion klinischer Rückfälle auch C-reaktives Protein (CRP) und Stuhlmarker wie Calprotectin oder Lactoferrin eingesetzt werden. Doch wie nützlich sind solche Kontrollwerkzeuge?

In der prospektiven, multizentrischen Phase-III-Studie CALM wurden 244 erwachsene, immunsuppressiva- und biologikanaive Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC entweder einem konventionellen Management mit symptomatischer Kontrolle (KM) oder einer Treat-to-Target-Strategie unterzogen (14). Dies bedeutet neben der symptomatischen Kontrolle auch das engmaschige Monitoring von Biomarkern wie C-reaktivem Protein und fäkalem Calprotectin zur Bestimmung der Entzündungsaktivität. Die Teilnehmer beider Gruppen wurden mit Adalimumab (Humira®) behandelt. Bei Bedarf durfte eine stufenweise Anpassung der Therapie mit dem TNF-Hemmer (und ggf. Azathioprin) vorgenommen werden. Wenn die Biomarker anstiegen, wurde die Behandlung in der Interventionsgruppe eskaliert – und zwar auch dann, wenn sich die Patienten in klinischer Remission befanden, so Peter Bossuyt aus Bonheiden/Belgien in Wien. Ergebnis: Während in der konventionellen Gruppe nach 48 Wochen 30,3 Prozent der Patienten den primären Endpunkt Mukosaheilung erreichten (CDEIS < 4, keine tiefen Ulzerationen in Woche 48), lag der Anteil in der Treat-to-Target-Gruppe signifikant höher, nämlich bei 45,9 Prozent ($p = 0,01$). Auch die Remission war in der Interventionsgruppe gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verbessert (36,9 vs. 23,0; $p = 0,014$). «Obwohl beide Gruppen im Prinzip die gleichen Medikamente erhielten, zeigten sich aufgrund der gegensätzlichen Strategien signifikante Unterschiede», berichtete Bossuyt.

JAK-Inhibitoren in den Startlöchern

In einer neuen Doppelblindstudie wurde der Januskinase-(JAK-)1-Inhibitor Upadacitinib (UPA) getestet. Teilnehmer der Phase-II-Studie CELEST waren 220 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem therapierefraktärem MC (15). Sie erhielten entweder Placebo oder UPA in verschiedenen Dosierungen. Vor allem bei den höheren Dosierungen (24 mg, 1- oder 2-mal täglich) sei schon nach 2 Wochen eine modifizierte klinische Remission zu beobachten gewesen, sagte Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Universität Kiel, die sich bis Woche 16 noch signifikant gefestigt habe. Die modifizierte klinische Remission war hierbei als Patient-Reported-Outcome (PRO) definiert. Auch die Frequenz der täglichen Stuhlgänge verminderte sich in der Hochdosisgruppe deutlich. Der sehr frühe Beginn der Wirksamkeit sei bemerkenswert, meinte Schreiber.

Der bereits zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassene JAK-Inhibitor Tofacitinib (Xeljanz®) erzielt auch bei Patienten mit CU eine gute Wirkung. In Wien wurden weitere Ergebnisse aus dem Phase-III-Studienprogramm OCTAVE vorgestellt (16). So erhielt ein Teil der Studienteilnehmer (58 von 914) eine Dosiserhöhung auf 10 mg zweimal täglich, weil die klinische Response auf die Erhaltungstherapie nachgelassen hatte. Ergebnis: Klinische Response, Mukosaheilung und Remissionsrate betragen nach 2 Monaten 58,6 Prozent, 41,4 Prozent und 34,5 Prozent. Nach 12 Monaten waren es 68,8 Prozent, 60,4 Prozent und 52,1 Prozent. Dabei wurden keine neuen Sicherheitsaspekte festgestellt, so die Autoren. Dem verstärkten Auftreten von Herpes zoster (HZ) bei JAK-Inhibitoren widmete sich eine US-amerikanische Analyse von mehreren Tofacitinibstudien (17). Dabei zeigte sich, dass die Inzidenzraten für HZ im Vergleich zu Placebo vierfach erhöht waren (IR: 4,07). Über 90 Prozent der Fälle seien allerdings nicht ernsthaft und gut zu behandeln. Vor allem ältere CU-Patienten tragen bei der Behandlung mit JAK-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für HZ.

PDE4-Inhibitor: 30 mg am wirksamsten

Der bereits zur Behandlung von Psoriasis zugelassene Phosphodiesterasehemmer Apremilast (Otezla®) führt über mehrere Zwischenschritte zu einer verminderten Freisetzung von proinflammatorischem TNF- α und damit zur Verminderung von Entzündungen. In einer in Wien vorgestellten Phase-II-Studie wollte man die antientzündlichen Eigenschaften dieser Substanz bei Betroffenen mit aktiver CU testen (18). Dazu wurden 170 biologikanaive Patienten mit moderater CU entweder mit 30 mg oder 40 mg Apremilast (jeweils 2x tgl.) oder Placebo behandelt. Nach 12 Wochen hätten 31,6 Prozent (30 mg), 21,8 Prozent (40 mg) und 13,8 Prozent (Placebo) eine klinische Remission gemäss Total Mayo Score (TMS) erreicht, erklärte Prof. Silvio Danese vom Instituto Clinico Humanitas, Mailand. Überdies erreichten in der 30-mg-Gruppe 33,3 Prozent eine Mukosaheilung (Placebo 15,5%). Insgesamt zeige Apremilast (30 mg) einen klaren Effekt bei Patienten mit moderater CU, so Danese. ▲

Klaus Duffner

Literatur unter www.arsmedici.ch am Ende des Beitrags

Quellen:

1. García-Olmo D et al.: Cx601, a novel stem cell therapy for complex perianal fistulas in Crohn's disease has rapid onset of clinical remission and low relapse rate by week 52. ECCO 2018; Abstract P691.
2. Schmitt H: IL-23 is centrally involved in mediating molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's Disease patients. <https://www.ecco-ibd.eu/our-congress-2018/highlights-of-ecco-18.html> (part1).
3. Mielke S et al.: Oral once daily budesonide granules rapidly induce clinical remission in Lymphocytic Colitis: A double-blind, double-dummy, multi-centre, randomised trial. ECCO 2018; Abstract P752.
4. Ilias A et al: Non-medical mandatory reversed back and forth switch between infliximab and its biosimilars: early clinical outcomes. ECCO 2018; Abstract P694.
5. Pierik MJ et al.: Switching from the originator infliximab to biosimilar CT-P13 did not change the quality of life and clinical efficacy for IBD patients in stable remission in daily clinical practice (interim analysis). ECCO 2018; Abstract P464.
6. Baudrant M et al.: Interchangability by a biosimilar of infliximab: what do patients think? ECCO 2018; Abstract P780.
7. Petitdidier N et al.: Patients' perspectives on switching from reference infliximab to CT-P13 biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month prospective observational cohort study. ECCO 2018; Abstract P528.
8. Moens A et al.: Outcome of pregnancies in female IBD patients treated with vedolizumab. ECCO 2018; Abstract OP032.
9. Falek D et al: Shorter disease duration is associated with higher response rates to vedolizumab in Crohn's disease but not ulcerative colitis: a multi-centre consortium analysis. ECCO 2018; Abstract DOP051.
10. Bohm M et al.: Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: A multicentre consortium propensity score-matched analysis. ECCO 2018; Abstract OP025.
11. Faleck D et al.: Comparative effectiveness of vedolizumab and TNF-antagonist therapy in ulcerative colitis: A multicentre consortium propensity score-matched analysis. ECCO 2018; Abstract OP026.
12. Biemans V et al.: Vedolizumab vs. ustekinumab for Crohn's disease: comparative effectiveness in a real-life observational cohort study (ICC case series). ECCO 2018; Abstract DOP052.
13. Liefferinckx C et al.: Ustekinumab induces clinical and biological remission in biologic refractory Crohn's disease patients: A real-world belgian cohort study. ECCO 2018; Abstract DOP003.
14. Colombel FJ et al.: Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2779-2789.
15. Schreiber S et al.: Rapidity of clinical and laboratory improvements following upadacitinib induction treatment: data from the CELEST study. ECCO 2018; Abstract OP022.
16. Sands BE et al.: Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open. ECCO 2018; Abstract DOP026.
17. Winthrop KL et al.: Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. ECCO 2018; Abstract P512.
18. Danese S et al.: Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study. ECCO 2018; Abstract OP006.