

Highlights vom ECCO-Kongress 2019

Erster Head-to-Head-Vergleich bei CED-Biologika

Mit dem ersten direkten Vergleich zwischen zwei Biologika zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wurde an der diesjährigen Jahresversammlung der europäischen CED-Spezialisten in Kopenhagen ein neues Kapitel aufgeschlagen. Gleichzeitig weckt eine Reihe neuer Substanzen die Hoffnung auf eine Erweiterung der Therapieoptionen. Einige wichtige Studien im Überblick.

Die Veranstalter des 14. Kongresses der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Kopenhagen freuten sich über eine Rekordbeteiligung: Etwa 7600 Teilnehmer aus der ganzen Welt diskutierten über «ihre» beiden grossen Themen: Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Dabei konnten sie auf die Erkenntnisse von knapp 900 neuen wissenschaftlichen Abstracts und rund 100 Vorträgen zurückgreifen.

Erste Head-to-Head-Studie bei CED

Sicherlich eine der wichtigsten und mit Spannung erwarteten Untersuchungen war die erste im Bereich der entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführte Head-to-Head-Studie (1). Tatsächlich wurden trotz einer wachsenden Zahl neuer Therapieoptionen bisher noch keine CED-Biologika in klinischen Studien direkt gegenübergestellt. Verglichen wurden zwei etablierte humanisierte, monoklonale Antikörper, nämlich der Integrin-Antagonist Vedolizumab (VDZ; Entresto®) mit dem TNF- α -Blocker Adalimumab (ADA; Humira®). Für die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte VARSITY-Studie wurden in 37 Ländern Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU in vier Gruppen eingeteilt (davon die Hälfte mit schwerer CU, Mayo-Score 9–12). In Standarddosierung erhielten 383 von ihnen entweder VDZ oder Plazebo und weitere 386 entweder ADA oder Plazebo. Nach 52 Wochen zeigten die mit VDZ behandelten Patienten signifikant bessere Ergebnisse – und zwar sowohl hinsichtlich der klinischen Remission als auch der Mukosaheilung. So erreichten 31,3 Prozent in der VDZ-Gruppe und 22,5 Prozent in der ADA-Gruppe ($p = 0,0061$) eine klinische Remission, eine Abheilung der Mukosa wiesen 39,7 Prozent der VDZ- und 27,7 Prozent der ADA-Patienten auf ($p = 0,0005$). Dabei begannen die klinischen Unterschiede zwischen der 6. und der 14. Behandlungswoche. «Es zeigte sich überdies, dass die klinische Überlegenheit von Vedolizumab am stärksten bei anti-TNF-naiven Patienten ausgeprägt war», erklärte Prof. Stefan Schreiber von der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel.

Beide Biologika wurden generell gut vertragen, ernsthafte Nebenwirkungen erlitten unter Vedolizumab 11,0 Prozent und unter Adalimumab 13,7 Prozent. «Diese klaren Ergebnisse sprechen dafür, dass wir mehr solche Head-to-Head-Studien durchführen sollten», so Schreiber in seinem Fazit.

Neuer p19(IL)-23-Antikörper

Der zur Behandlung von Psoriasis eingesetzte, gegen p19 gerichtete humanisierte, monoklonale Interleukin-(IL)-23-Antikörper Mirikizumab (Miri) könnte nun auch eine Therapieoption für Patienten mit CU werden. Das Zytokin IL-23 spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von CU. Für die nun am ECCO-Kongress vorgestellten Ergebnisse der 52-Wochen-Erhaltungsstudie wurden die Responder einer 12-Wochen-Induktionsphase in zwei Gruppen randomisiert (2): entweder Miri 200 mg (s.c.) alle 4 (Q4W; $n = 47$) oder alle 12 Wochen (Q12W; $n = 46$). Nach 52 Wochen zeigten 46,8 Prozent (Q4W) und 37,0 Prozent (Q12W) der Teilnehmer eine klinische Remission und 57,4 Prozent respektive 47,8 Prozent eine endoskopische Mukosaheilung. Zudem wiesen 80,9 Prozent (Q4W) und 76,1 Prozent (Q12W) eine klinische Response auf. Es traten nur wenige Nebenwirkungen auf, und nur wenige Patienten brachen die Behandlung deshalb ab, wie Prof. Geert D'Haens aus Amsterdam berichtete. Diese Daten würden demonstrieren, dass auch ein gegen p19 gerichteter IL-23-Antikörper eine effektive Erhaltungstherapie bei CU darstellen könne, so der niederländische Experte.

IL-12/23-Hemmung auch bei Colitis ulcerosa wirksam

Der gegen die Zytokine IL-12 und IL-23 gerichtete humane, monoklonale Antikörper Ustekinumab (Stelara®) besitzt bis anhin eine Zulassung zur Behandlung von Plaquesoriasis, Psoriasisarthritis und MC. Nun wurden in Kopenhagen neue Ergebnisse einer Phase-III-Studie vorgestellt, in der die Wirksamkeit und die Verträglichkeit als Erhaltungstherapie auch bei CU im Fokus standen (3). Insgesamt 523 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die nach einer 8-wöchigen Induktionsphase mit einmaliger Ustekinumabbehandlung i.v. eine Response gezeigt hatten, wurden in drei Behandlungsgruppen randomisiert, nämlich Plazebo, Ustekinumab 90 mg 8-wöchig und Ustekinumab 90 mg 12-wöchig. Nach 44 Wochen (52 Wochen nach Beginn der Induktion) zeigten die mit Ustekinumab behandelten Patienten signifikant häufiger eine klinische Remission und damit den primären Endpunkt der Studie (Q8W: 43,8%, Q12W: 38,4%) als Plazebo (24%;



Asterix und seine unbeugsamen Gefährten unter sich: Am Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Kopenhagen versammelten sich zahlreiche Gastroenterologen (in der Mitte ECCO-Präsident Silvio Danese), um den Kampf gegen ihren tückischen Gegner zu besprechen. Tatsächlich sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen derzeit stark auf dem Vormarsch. Trotz grosser therapeutischer Fortschritte ist ein Zaubertrank noch nicht in Sicht.

$p < 0,001$ und $p = 0,002$). Ebenfalls signifikant mehr Patienten konnten im Vergleich zu Placebo ihre klinische Response halten (71% und 68% vs. 44,6%; jeweils $p < 0,001$) respektive eine endoskopisch verifizierte Mukosaheilung erreichen (51,1% und 43,6% vs. 28,6%; $p < 0,001$ resp. $p = 0,002$). Der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen, schweren Nebenwirkungen und ernsthaften Infektionen war unter Verum und Placebo vergleichbar.

Neues Ziel im Visier

Derzeit wird ein neuer, oral zu verabreichender selektiver Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptormodulator zur Behandlung von CU klinisch getestet. Solche Modulatoren binden an den entsprechenden Rezeptoren der Lymphknoten und verhindern so die Exkretion von T-Zellen und damit nachfolgend die Ausschüttung von Zytokinen.

Dr. Laurent Peyrin-Biroulet aus Vandœuvre-les-Nancy, Frankreich, stellte am ECCO-Kongress die neuen Resultate einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie (OASIS) vor (4). Die Teilnehmer mit aktiver moderater bis schwerer CU erhielten entweder einmal täglich den Rezeptormodulator Etrasimod 1 mg ($n = 52$) oder 2 mg ($n = 50$) oder Placebo ($n = 54$). Während die niedrigere Etrasimoddosierung im Vergleich zu Placebo kein Signifikanzniveau erreichte, zeigten nach 12 Wochen signifikant mehr Patienten unter 2 mg Etrasimod endoskopische Verbesserungen (43,2% vs. 16,3%; $p = 0,003$), endoskopische Remission, also Mayo-Score = 0 (15,9% vs. 4,1%; $p = 0,03$), histologische Remission (19,5% vs. 6,1%; $p = 0,027$) und Mukosaheilung (19,5% vs. 4,1%; $p = 0,01$). «Diese Daten können wir als klinisch hoch relevant betrachten, sodass wir sehr gespannt auf die Ergebnisse der zukünftigen Phase-III-Studien sind», so Peyrin-Biroulet.

Neue Daten zur Janus-Kinase-Hemmung

Wie halten sich Janus-Kinase-Inhibitoren in der Langzeitbehandlung von mittelschwerer bis schwerer CU? Die Teil-

nehmer der vorangegangenen OCTAVE-Studie hatten nach 52 Wochen Behandlung mit dem oralen Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib (Xeljanz®; 5 oder 10 mg zweimal täglich) zwar eine klinische Response, aber keine Remission erreicht (5). Nach weiteren 24 Monaten Tofacitinibtherapie konnten 72 Prozent der CU-Patienten diese Response erhalten (77). Überdies entwickelte die Hälfte in den ersten 2 Monaten eine Remission.

Noch in Phase II ist der neue selektive Janus-Kinase-1-Hemmer Upadacitinib. Nun wurde eine neue Untersuchung vorgestellt, an der 250 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver CU teilnahmen, die jahrelange, gescheiterte konventionelle oder biologische Therapien hinter sich hatten. In der 8-wöchigen randomisierten Induktionsstudie U-ACHIEVE wurden sie mit verschiedenen Upadacitinibdosierungen gegen Placebo behandelt (6). Dabei zeigten sich die Parameter endoskopische Verbesserung und Remission, histologische Verbesserung und Remission sowie Mukosaheilung in den 30-mg- und 45-mg-QD-Gruppen im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert ($p < 0,05$). Während in der Verumgruppe (45 mg) beispielsweise die histologische Remission bei 45,1 Prozent lag, betrug sie unter Placebo lediglich 2,6 Prozent ($p < 0,001$).

Biosimilar mit gleicher Wirksamkeit

Biosimilars sind zum Teil deutlich preisgünstiger als die Originalpräparate. Sind sie aber auch genauso wirksam und sicher? CT-P13 (Remsima®, Inflectra®), ein Biosimilar zu Infliximab (Remicade®), konnte seine Effektivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylarthritis schon demonstrieren. In einer vergleichenden Kohortenstudie mit 5050 Infliximab-naiven Patienten wollte man nun testen, ob auch bei MC Originalprodukt und Biosimilar hinsichtlich ihrer Wirksamkeit identisch sind (7). Dabei zeigten multivariable Analysen, dass der primäre Outcome, nämlich der kombinierte Endpunkt, bestehend unter anderem aus Tod,

MC-bedingter Operation und Hospitalisation, für beide Gruppen äquivalent war (Hazard Ratio [HR]: 0,92). Auch bei den sekundären Outcomes (MC-bedingte Hospitalisation und Operation) zeigten sich keine Unterschiede. Ebenfalls ungefähr gleich in beiden Gruppen waren die Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit, das heisst schwere Infektionen (HR: 0,82), Tuberkulose (HR: 1,1) und solide oder hämatologische Tumoren (HR: 0,66). «Die Effektivität und Sicherheit von CT-P13 und dem Originalprodukt scheinen für Infliximab-naive Patienten gleich zu sein», so der Studienerstautor Dr. Antoine Meyer von der Caisse Nationale Assurance Maladie in Paris.

Genetische Varianten als Marker für Non-Response

Der TNF- α -Hemmer Infliximab wird weltweit schon lange bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. Allerdings spricht – wie bei anderen Biologika übrigens auch – nur ein Teil der Patienten auf eine Therapie mit dem Antikörper tatsächlich an. So erreichen 13 bis 30 Prozent der Behandelten keine klinische Response. Derzeit wird intensiv daran gearbeitet, genetische und klinische Marker zu finden, mit deren Hilfe eine Prognose für eine gute Infliximabresponse möglich ist. Ein deutsch-koreanisches Wissenschaftlerteam aus Kiel respektive Seoul stellte am ECCO-Kongress nun eine Studie vor, in der 139 mit Infliximab behandelte Patienten nach ihrer Response klassifiziert und genetisch untersucht wurden (8). Dabei wurden fünf genetische Varianten identifiziert, die hoch signifikant mit einer primären Non-Response assoziiert werden. Eine davon (rs2228273 in ZNF133) kam noch stärker zum Tragen, wenn zu Beginn der Behandlung Azathioprin/6-Mercaptopurin eingesetzt worden war und die Patienten ein geringes Körpergewicht (<50 kg) hatten. Gleichzeitig wurde ein genetisches Muster (rs9144) für eine nachlassende Response entdeckt. Diese Ergebnisse würden dabei helfen, die Effektivität einer Infliximabtherapie zu maximieren, so die Forscher.

Tiefe Remission als prognostischer Faktor

Dass eine engmaschige Kontrolle mithilfe des Treat-to-Target-Konzepts bei MC von Nutzen für die Betroffenen ist, konnte in der prospektiven, multizentrischen und kontrollierten Phase-III-Studie CALM gezeigt werden. Die 244 Immunsuppressiva- und Biologika-naiven Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC (in frühem Krankheitsstadium) wurden mit dem TNF-Hemmer Adalimumab mit konventionellem Management oder der Treat-to-Target-Strategie behandelt. Tatsächlich zeigten die engmaschiger kontrollierten Patienten höhere Mukosaheilungsraten und erreichten signifikant häufiger eine steroidfreie Remission. Am diesjährigen ECCO-Kongress wurde nun eine neue retrospektive Studie vorgestellt, in welcher der Langzeitoutcome von 122 progressionsfreien Patienten evaluiert wurde (9). Dabei zeigte sich, dass Patienten, die sich nach Ende von CALM in einer tiefen Remission (und damit dem Treat-to-Target-Ziel) befanden, ein signifikant geringeres Rückfallrisiko aufwiesen als solche, die zu Beginn des Follow-ups keine tiefe Remission aufwiesen. «Fast 90 Prozent der Patienten in tiefer Remission zeigten in der Folgezeit keine Krankheitsprogression», berichtete Dr. Clara Yzet vom Centre

Hospitalier Universitaire d'Amiens, Frankreich. «Wer also in einem frühen Krankheitsstadium seine Therapieziele erreicht, hat auch langfristig bessere Chancen.»

Ein Viertel der ganz schweren CU-Fälle normalisiert

Zwar haben TNF- α -Inhibitoren die Behandlung von Patienten mit CU drastisch verbessert, trotzdem bleibt der längerfristige Wirkungsverlust dieser Medikamente ein häufiges Problem. Ein Team aus Schweizer Gastroenterologen aus Zürich, Bern und Lausanne analysierte die Daten von 90 CU-Patienten aus der Swiss IBD Cohort Study (SIBDC), die zwischen 2014 und 2018 mit dem TNF- α -Hemmer Golimumab (Simponi®) behandelt worden waren (10). Die Forscher verglichen dabei die Ergebnisse auch mit den übrigen 1400 CU-Patienten, die nicht mit Golimumab behandelt worden waren. Es zeigte sich, dass die mit Golimumab versorgten Patienten signifikant stärker und häufiger von CU betroffen waren und dass mehr extraintestinale Manifestationen auftraten. Allerdings war auch die Rate der zuvor mit anderen anti-TNF-Substanzen gescheiterten Therapien in der Golimumabgruppe signifikant höher. 57 der Golimumabpatienten wiesen nach 12 Monaten einen Rückgang der Krankheitsaktivität von 7 auf 2 auf (Modified Truelove and Witts Severity Index, MTWSI; $p < 0,0001$). Auch der Partial Mayo Score fiel innerhalb des gleichen Zeitraumes von 3 auf 1 ($p = 0,001$). In der Schweiz, so die Autoren, würde Golimumab vor allem bei Patienten mit ausgedehnter respektive schwerer CU eingesetzt, wenn also schon (zumeist mehrere) vorhergehende Therapien gescheitert seien. Bei einem Viertel dieser schwer zu behandelnden Population konnte innerhalb von 12 Monaten der Partial Mayo Score normalisiert werden. ▲

Klaus Duffner

Quelle: 14. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation vom 6. bis 9. März 2019 in Kopenhagen.

Referenzen:

- Schreiber S et al.: VARSITY: A double-blind, double-dummy, randomised, controlled trial of vedolizumab versus adalimumab in patients with active ulcerative colitis. 2019; ECCO, OP34.
- D'Haens GR et al.: Maintenance treatment with mirikizumab, a p19-directed IL-23 antibody: 52-week results in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. 2019; ECCO, OP38.
- Sandborn WJ et al.: Efficacy and safety of ustekinumab as maintenance therapy in ulcerative colitis: Week 44 results from UNIFI. 2019; ECCO, OP37.
- Peyrin-Biroulet L: Histological remission and mucosal healing in a randomised, placebo-controlled, Phase 2 study of etrasimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. 2019; ECCO, OP09.
- Chiorean M et al.: Efficacy and safety of open-label treatment with tofacitinib 10 mg twice daily in patients with ulcerative colitis with clinical response, but not remission, after 52 weeks of maintenance therapy: data from the OCTAVE studies. 2019; ECCO, DOP41.
- Sandborn WJ et al.: Improved endoscopic outcomes and mucosal healing of upadacitinib as an induction therapy in adults with moderately to severely active ulcerative colitis: data from the U-ACHIEVE study. 2019; ECCO, OP14.
- Meyer A et al.: Effectiveness and safety of reference infliximab and biosimilar in Crohn's disease: a French equivalence study. 2019; ECCO, DOP40.
- Jung ES et al.: ZNF133 is associated with infliximab responsiveness in patients with inflammatory bowel diseases using whole-exome sequencing 2019; ECCO DOP55.
- Yzet C et al.: Endoscopic and deep remission at 1 year prevents disease progression in early Crohn's disease: long-term data from CALM. 2019; ECCO, OP35.