

## Upadacitinib bei Colitis ulcerosa

# Induktionsstudien mit hoffnungsvollen Ergebnissen

**Am diesjährigen virtuellen Jahreskongress der ECCO wurden neue Daten zur Hemmung der Januskinase (JAK) 1 vorgestellt. Gleich in 2 Studien erwies sich dieser Ansatz bei Colitis ulcerosa als vielversprechend.**

Obwohl mittlerweile eine ganze Reihe von Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung steht, erreichen viele Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) immer noch keine Krankheitskontrolle. Mit der Hemmung von JAK1 könnte ein weiterer Schritt zur Eindämmung dieser verbreiteten chronisch entzündlichen Darmkrankung gemacht werden. Am virtuellen ECCO-Kongress wurden die Ergebnisse zweier 8-wöchiger Phase-III-Induktions-Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit des oralen JAK-Inhibitors Upadacitinib (UPA) vorgestellt.

### U-ACCOMPLISH

In der randomisierten, doppelblinden Studie U-ACCOMPLISH kamen 515 von ursprünglich 523 Patienten in die Auswertung, alle litten unter moderater bis schwerer CU (1). Insgesamt seien die Teilnehmer aus Belgien eine typische CU-Patienten-Population mit rund 40 Prozent Frauen, einem Durchschnittsalter von 40 Jahren und einer Erkrankungsdauer von etwa 7 Jahren, berichtete Prof. Severine Vermeire von den universitären Hospitälern in Leuven (BE). Etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte mindestens eine gescheiterte Behandlung mit Biologika hinter sich, 40 Prozent wurden mit Steroiden versorgt. Die Behandlung erfolgte entweder mit UPA (45 mg täglich, n = 341) oder mit Placebo (n = 174). Tatsächlich erreichten bereits nach 8 Wochen 33,5 Prozent der UPA-Behandelten, aber nur 4,1 Prozent in der Placebogruppe den primären Endpunkt in Form einer klinischen Remission (p < 0,001). Auch die klinische Response war mit 74,5 gegenüber 25,4 Prozent hoch signifikant zugunsten des JAK-Inhibitors verbessert (p < 0,001). Zudem wurden alle weiteren sekundären Endpunkte unter UPA erreicht, nämlich symptomatische, endoskopische und histologische Verbesserungen (p < 0,001). Diese klinischen Verbesserungen gingen mit einer Reduktion diverser Biomarker einher, wie beispielsweise CRP (-6,2 mg/l [UPA] vs. -2,0 mg/l [Placebo]) oder Calprotectin (-2412 mg/kg [UPA] vs. -534 mg/kg [Placebo]). Die Behandlung wurde gut vertragen. Es kam zu sehr wenigen ernsthaften Nebenwirkungen. Allerdings war unter UPA eine etwas erhöhte Aknebildung (7,0 vs. 1,2%) zu beobachten. Zudem wurden in der UPA-Gruppe 2 Herpes-zoster-Infektionen (0,6 %) verzeichnet. 1,7 Prozent der Teilnehmer unter UPA und

5,1 Prozent unter Placebo brachen aufgrund von Nebenwirkungen die Studie ab. Zur Frage, ob UPA eine testikuläre Toxizität aufweise, meinte Severine Vermeire, dass es in In-vitro-Studien dafür keine Anzeichen gegeben habe.

### U-ACHIEVE

Ein exakt gleiches Studiendesign habe die italienische Phase-III-Studie U-ACHIEVE aufgewiesen, berichtete Prof. Silvio Danese vom Humanitas Research Hospital in Mailand (I) (2). Auch die Charakteristika der 443 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU zeigten eine weitgehende Übereinstimmung mit der Studie U-ACCOMPLISH, obwohl die Erkrankungsdauer mit rund 9 Jahren etwas ausgedehnter war. In klinischer Remission befanden sich nach 8 Wochen 26,1 Prozent der Teilnehmer der UPA-Gruppe und 4,8 Prozent der Placebogruppe (p < 0,001). Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde eine klinische Response von 72,6 Prozent (UPA) respektive 27,3 Prozent erreicht (p < 0,001). Auch bei allen weiteren sekundären Endpunkten zeigte sich UPA gegenüber Placebo hoch signifikant überlegen (symptomatische, endoskopische und histologische Verbesserungen, p < 0,001), ebenso bei den Laborparametern. Auch in dieser Induktionsstudie waren keine neuen Sicherheitsaspekte zu verzeichnen, das Auftreten studienbedingter ernsthafter Infektionen war bei Placebo und Verum etwa gleich hoch (1,9 vs. 1,3%). Herpes zoster trat unter UPA in einem Fall auf. Gehört der JAK1-Inhibitor die Zukunft? Das Fazit von Danese: «Für mich sind diese Induktionsresultate exzellent. Auch die Sicherheitsdaten scheinen sehr gut zu sein. Natürlich brauchen wir noch mehr Studien, aber was wir gesehen haben, gehört für mich zu den bislang effektivsten Behandlungen.» **KD ▲**

Quelle: ECCO 2021, IBD precise – Scientific Session 8: IBD Horizons.

#### Referenzen:

1. Vermeire S et al.: Efficacy and safety of upadacitinib as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase 3 U-ACCOMPLISH study. ECCO 2021; OP23.
2. Danese S.: Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 U-ACHIEVE study. ECCO 2021; OP24.