

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Neue Studien zur Therapie der Colitis ulcerosa

Am Jahreskongress der United European Gastroenterologists (UEG-Week) sind viele neue Daten zur Therapie der Colitis ulcerosa vorgestellt worden. Unter ihnen sind einige zu altbekannten und gut eingeführten TNF-Hemmern wie Infliximab sowie einige zu neuen Vertretern aus den Substanzklassen der IL-23-Hemmer, JAK-Hemmer und S1P-Rezeptor-Modulatoren. Eine Auswahl davon haben wir für Sie zusammengefasst.

In der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) ist die Therapie mit Infliximab gut eingeführt. Ein Wechsel von der Infusionslösung zur subkutanen Infliximabtherapie hat kurzfristig gute Resultate gezeigt. Ob diese bei einer Langzeitanwendung anhaltend sind, untersuchte eine Beobachtungsstudie prospektiv. Dabei wurden 133 Patienten nach erreichter Remission von Infliximab i.v. auf Infliximab s.c. 120 mg alle 2 Wochen umgestellt. Als Endpunkt galt ein Rückfall, definiert als klinisches Rezidiv oder Anstieg von Calprotectin um mehr als 150 mg/g im Vergleich zum Beobachtungsbeginn. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 18 Monate. Im Ergebnis zeigte sich folgendes Bild: Bei den zuvor i.v. normaldosierten (5 mg/kg alle 4 oder alle 8 Wochen) war die Rückfallrate bis zum Studienende tief (13,6%; 17,4%). Bei jenen mit einer i.v. Dosierung von 10 mg/kg alle 6 Wochen lag sie bei 33,3 Prozent, bei den Patienten mit schwerer Erkrankung und folglich sehr hoher i.v. Dosis von 10 mg/kg alle 4 Wochen erlitten die meisten von ihnen (86,7%) im Verlauf der 18 Monate einen Rückfall. Mit einer Dosiserhöhung von 120 auf 240 mg s.c. alle 2 Wochen konnten jedoch 82,1 Prozent der rezidierten Patienten wieder in klinische Remission gebracht werden (1).

Mirikizumab und Upadacitinib

Die neuen Daten zu den selektiven IL-23-Hemmern, von denen es zurzeit Guselkumab, Risankizumab und Mirikizumab gibt, haben an der UEG-Week mit 2 ganzen Vortrags-sitzungen einen prominenten Platz eingenommen. Es gibt in dieser Indikation eine grosse Auswahl an Biologika, und entsprechend gibt es viele Patienten, die schon viele Biologika gesehen haben. Die Frage lautet also: Sind selektive IL-23-Hemmer für diese quasi austherapierten Patienten eine viable Alternative?

Zu Mirikizumab wurde eine Studie mit Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa vorgestellt, die auf 0, 1 oder ≥ 2 Therapien mit TNF-Hemmern, Vedolizumab oder Tofacitinib nicht oder nicht mehr angesprochen hatten. Diese erhielten randomisiert entweder Placebo oder Mirikizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen bis Woche 12. Die Responder auf Mirikizumab wurden erneut randomisiert und mit Placebo oder Mirikizumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen bis Woche 52

behandelt. Als Endpunkte zu Woche 12 galten die klinische Remission, das klinische Ansprechen, die symptomatische und die endoskopische Remission. Als Endpunkte zu Woche 52 waren die klinische, symptomatische, kortikosteroid-freie, endoskopische sowie die histologisch-endoskopische Mukosaremission festgelegt. Es zeigte sich, dass Mirikizumab in der Induktions- sowie in der Remissionstherapie wirksam ist, unabhängig von der Anzahl zuvor fehlgeschlagener Therapien (2).

Zum selektiv immunsuppressiv und entzündungshemmend wirkenden JAK-Hemmer Upadacitinib zeigen Interimsdaten über 2 Jahre in der offenen Verlängerung der Phase-III-Studie U-ACTIVATE eine stabile klinische und endoskopische Remissionserhaltung. Dies gilt sowohl für die tägliche orale 15-mg- sowie die 30-mg-Dosis, dies ohne neue Sicherheits-signale zu generieren (3). Ob das auch bei Patienten funktioniert, die eine lange Erkrankungsdauer aufweisen und entsprechend schon mit vielen Vortherapien behandelt sind, war Gegenstand einer Post-hoc-Analyse aus den Induktions- und Erhaltungstherapiestudien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH. Dabei zeigte sich, dass zwar ein grösserer Anteil an biologikanaiven Patienten eine Mukosaheilung erreichte als biologikaerfahrene, doch scheint es bei Letzteren immer noch möglich zu sein, eine Remission zu erreichen, insbesondere mit der höheren Dosis bei schwerer Erkrankung und multipler Biologikaerfahrung (4).

Ozanimod

Der aus der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) bekannte S1P(Sphingosin-1-Phosphat)-Rezeptor-Modulator ist auch für die Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen. Wie sieht es nun bei diesen Patienten mit potenziellen Nebenwirkungen aus? Von Ozanimod gibt es Langzeitdaten bei MS-Patienten in Bezug auf die Nebenwirkungen, die auch für Patienten mit Colitis ulcerosa Hinweise liefern können. In einer an der UEG-Week präsentierten Analyse wurden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Langzeittherapiestudien mit Ozanimod 0,92 mg/Tag bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (n = 1158, durchschnittliche Dauer: 28 Monate) und von Patienten mit schubförmig remittierender MS (n = 2494, durchschnittliche Dauer: 28 Mo-

Tabelle:

Pharmakotherapie bei Colitis ulcerosa (Auswahl)

	Substanz	Handelsname
TNF-Hemmer	Adalimumab	Abrilada [®] , Amgevita, Hukyndra [®] , Hulio [®] , Humira [®] , Hyrimoz [®] , Idacio [®] , Imraldi [®]
	Infliximab	Inflectra, Remicade [®] , Remsima [®] , Veblocema [®]
	Golimumab	Simponi [®]
IL-Hemmer: Anti-IL-12/-23	Ustekinumab	Stelara [®]
Selektive IL-23-Hemmer	Risankizumab	Skyrizi [®] (Pipeline)
	Guselkumab	Tremfya [®] (Pipeline)
	Mirikizumab	Omvoh [®]
Integrinantagonist (small molecule)	Vedolizumab	Entyvio [®]
Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator (Immunmodulator, small molecule)	Ozanimod	Zeposia [®]
JAK-Hemmer (small molecule)	Tofacitinib	Xeljanz [®]
	Upadacitinib	Rinvoq [®]
Antiinflammativa	Mesalazin (5-ASA)	Asacol [®] , Mezavant [®] , Pentasa [®] , Salofalk [®] , Yaldigo [®]
Kortikosteroide	Budesonid	Budenid [®] , Budenofalk [®] , Cortiment [®] , Entocort [®]
Antiinflammativa	Mesalazin (5-ASA)	Asacol [®] , Mezavant [®] , Pentasa [®] , Salofalk [®] , Yaldigo [®]
Immunsuppressiva	Azathioprin	Azafalk [®] , Azarek [®] , Imurek [®]

Quelle: swissmedicinfo.ch

nate) ausgewertet. Nebenwirkungen traten bei 74,6 beziehungsweise 88,2 Prozent der Patienten auf, davon schwere bei 17,3 beziehungsweise 14,1 Prozent. 9,3 beziehungsweise 3,6 Prozent der Patienten brachen die Behandlung deswegen ab. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Lymphopenie, Anämie, verringerte Lymphozytenzahl, Nasopharyngitis. Im Allgemeinen sei die Langzeittherapie mit Ozanimod 0,92 mg/Tag gut verträglich für Colitis-ulcerosa- und MS-Patienten, so das Fazit der Autoren (5).

Was wählen, wenn TNF-Hemmer versagen?

Bei Patienten, die auf TNF-Hemmer nicht oder nicht mehr ansprechen, kann in der nächsten Stufe zwischen Ustekinumab und Vedolizumab gewählt werden. Was ist besser, was bietet sich an? Eine französische Real-World-Studie versuchte, dies zu beantworten. 316 Therapieversager auf TNF-Hemmer aus 10 Zentren wurden zur Auswertung retrospektiv eingeschlossen. Davon erhielten im Anschluss 165 Patienten Ustekinumab und 151 Vedolizumab. Als primärer Endpunkt war die steroidfreie klinische Remission zu Woche 16 definiert, als sekundärer Endpunkt galten die endoskopische Remission und die histologische Heilung. Zu Studienende konnte im primären Endpunkt kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausgemacht werden; 40,3 beziehungsweise 37,9 Prozent erreichten eine steroidfreie klinische Remission. Bei der endoskopischen und histologischen Remission fielen die Unterschiede jedoch signifikant zugunsten von Ustekinumab aus (17,5 vs. 5,3%; $p = 0,018$ und 11,1 vs. 2,1%; $p = 0,012$) (6). ▲

Valérie Herzog

Quelle: Jahreskongress der United European Gastroenterologists (UEG-Week), 14. bis 17. Oktober 2023, in Kopenhagen.

Referenzen:

1. Buisson A et al.: Long-term effectiveness and acceptability of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel diseases: the remswitch-lt study. OP209, presented at UEG-Week 2023, Copenhagen.
2. Danese S et al.: Effect of mirikizumab on clinical and endoscopic outcomes based on prior advanced therapy failure in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. OP040, presented at UEG-Week 2023, Copenhagen.
3. Panaccione R et al.: Efficacy and safety of upadacitinib after 2 years of treatment in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: interim results from the phase 3 open label extension study (u-activate). OP149, presented at UEG-Week 2023, Copenhagen.
4. Loftus EV et al.: treatment benefits of upadacitinib based on disease severity, disease duration and number of prior biologics in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a post-hoc analysis of phase 3 trial data. OP150, presented at UEG-Week 2023, Copenhagen.
5. Danese S et al.: Long-term safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis and relapsing multiple sclerosis. MP358, presented at UEG-Week 2023, Copenhagen.
6. Fumery M et al.: Real-world comparison of effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with ulcerative colitis exposed to at least one anti-TNF agent. MP041, presented at UEG-Week 2023, Copenhagen.