

## CED-Therapie

# Welches Biologikum für welchen Patienten?

**Welches Biologikum ist am wirksamsten und sichersten für meinen Patienten? Am Jahrestreffen der Europäischen Crohn- und Colitis-Organisation (ECCO) in Wien wurde eine ganze Reihe von Vergleichsstudien vorgestellt, die nicht nur die Effektivität und die Sicherheit, sondern auch die Lebensqualität und die Gewichtszunahme bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen miteinander verglichen. Zwar handelte es sich in den meisten Fällen um retrospektive Analysen, trotzdem offenbarten auch sie manch überraschendes Ergebnis.**

War bis vor wenigen Jahren die Auswahl an zugelassenen Biologika zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sehr übersichtlich, hat sich in jüngster Vergangenheit in der Schweiz das Spektrum deutlich erweitert. So stehen heute die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab (ADA, Humira®), Infliximab (IFX, Remicade®), Certolizumab pegol (Cimzia®), Golimumab (GOL, Simponi®) sowie die beiden Infliximab-Biosimilars Inflectra® und Remsima® zur Verfügung. In der Klasse der Integrin-Antagonisten steht Vedolizumab (VDZ, Entyvio®) und bei den Anti-IL-12/23-Antikörpern Ustekinumab (UST, Stelara®) bereit. Mit der Erweiterung des Behandlungsspektrums sind natürlich auch die Vergleichsmöglichkeiten gewachsen.

### **Wirkung: Vedolizumab vs. Adalimumab vs. Golimumab**

In einer am ECCO vorgestellten retrospektiven italienischen Analyse wurde auf Basis der Daten des Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease (SN-IBD) die Wirkung von drei Biologika bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) miteinander verglichen (1). Die insgesamt 463 Patienten hatten zwischen 2015 und 2018 entweder Vedolizumab (n=187), Adalimumab (n=168) oder Golimumab (n=108) erhalten. Nach 8 Wochen erreichten 70,6 Prozent, 68,5 Prozent und 67,6 Prozent einen klinischen Benefit. Nach 52 Wochen zeigte Vedolizumab bessere Raten als Adalimumab (71,6% vs. 47,5;  $p < 0,001$ ) und Golimumab (71,6% vs. 40,2%;  $p < 0,001$ ). Zwischen Adalimumab and Golimumab waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die Mukosa-Abheilungsrate nach Ende der Behandlung zeigte zwar numerische, jedoch keine signifikanten Unterschiede (48,1%, 38,0% und 34,6%). Die Studie wurde mit dem so genannten Propensity Score gewichtet. Er ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die zu prüfende Therapie erhält, und ist eine gute Alternative zur Auswertung von nicht randomisierten Therapiestudien (2).

### **Wirkung: Vedolizumab vs. Adalimumab vs. Golimumab vs. Infliximab vs. IFX-Biosimilar**

In einer weiteren retrospektiven Untersuchung aus Italien wurde die Wirksamkeit der Biologika Vedolizumab, Adali-

mumab und Golimumab miteinander verglichen, ergänzt durch das Infliximab-Originalpräparat (IFX-O) und das Infliximab-Biosimilar (CTP-13) (3). Eingeschlossen in die Beobachtungsstudie wurden 492 Patienten (ADA=90, CTP-13=105, GOL=79, VDZ=142, IFX-O=76) mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Insgesamt erreichten nach einem Jahr 65 Prozent eine klinische Remission (Mayo partial score  $\leq 2$ ), wobei IFX-O (79%) gegenüber ADA (71%), CTP-13 (62%), GOL (57%) und VDZ (62%) im Vorteil war. Etwa ein Viertel aller Patienten erlitt einen Rückfall, die geringsten Raten wiesen hier VDZ und CTP-13 mit 20 Prozent auf. Zwar waren mit Ausnahme von GOL die Remissionsraten insgesamt vergleichbar, das IFX-Original zeigte in einer Reihe weiterer klinischer Outcomes jedoch den grössten Benefit. Auch die Rate unerwünschter Nebenwirkungen war bei allen untersuchten Biologika ähnlich, mit Ausnahme von CTP-13, das mit 28 Prozent (vor allem hinsichtlich Infusionsreaktionen) hier die meisten Nebenwirkungen aufwies.

### **Frühe Behandlung: Vedolizumab vs. Adalimumab, Infliximab, Golimumab**

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass eine frühe Behandlung mit Biologika das langfristige klinische Outcome bei Patienten mit Morbus Crohn (MC) verbessert. Für Colitis ulcerosa (CU) ist diesbezüglich die Evidenz hingegen schlechter. In der retrospektiven internationalen EVOLVE-Studie (Kanada, Griechenland und Vereinigte Staaten) wollte man deshalb die Wirksamkeit und die Sicherheit einer Biologika-behandlung innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung bei biologikanaiven CU-Patienten evaluieren (4). Von den 176 Teilnehmern waren 86 mit VDZ, und 90 mit Anti-TNF-Substanzen behandelt worden (mittleres Alter 41,4 bzw. 36,8 Jahre). Nach 12 Monaten wurden noch 72,9 Prozent mit VDZ und 58,1 mit Anti-TNF behandelt. Hinsichtlich klinischer Response, klinischer Remission oder Mukosaheilung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings wiesen VDZ-Behandelte signifikant weniger Exazerbationen (HR: 0,47) und ernste Nebenwirkungen (HR: 0,37) auf. Da die Zahl der ausgewerteten Teilnehmer

limitiert war, empfahlen die Autoren eine weitere umfangreichere Untersuchung.

### **Klinisches Ansprechen: Infliximab vs. IFX-Biosimilar vs. Adalimumab vs. Golimumab**

Ebenfalls ein retrospektiver Vergleich zwischen verschiedenen Biologika kam von Forschern aus Padua/Italien (5). Insgesamt 122 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa wurden mit dem Infliximab-Originalpräparat (IFX-O), einem IFX-Biosimilar, Adalimumab und Golimumab behandelt. Evaluiert wurden klinisches Ansprechen, klinische Remission, steroidfreie klinische Remission und endoskopisches Ansprechen. Insgesamt betrug das klinische Ansprechen nach 30 Wochen 79,5 Prozent und nach 52 Wochen 75,4 Prozent. Die höchste Zahl an Therapieversagern, aber auch die niedrigsten Raten steroidfreier klinischer Remission und klinischen Ansprechens (38,7% und 54,8%,  $p=0,006$  resp.  $p=0,003$ ) zeigten Patienten unter GOL. Ein endoskopisches Ansprechen wurde in der Kohortenstudie in Woche 52 unter IFX-Originalpräparat von 46,7 Prozent, unter IFX-Bio-

similar von 40 Prozent, unter ADA von 51,6 Prozent und unter GOL von 22,6 erreicht ( $p=0,003$ ). Damit scheinen CU-Patienten unter IFX und ADA besser und unter GOL weniger effektiv zu reagieren, so die Autoren. Das Sicherheitsprofil war in allen Gruppen ähnlich gut.

### **Lebensqualität: Vedolizumab vs. Adalimumab**

Die Lebensqualität von Patienten mit Colitis ulcerosa ist häufig stark beeinträchtigt. Im Rahmen der ersten Head-to-head-Studie VARSITY wurde am ECCO in Wien nun eine Arbeit vorgestellt, in der die Lebensqualität von Patienten mit CU näher evaluiert wurde (6). Für die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie VARSITY erhielten 383 Teilnehmer Vedolizumab und 386 Teilnehmer Adalimumab. Nach 52 Wochen konnte bei 52,0 Prozent der mit VDZ und bei 42,2 Prozent der mit ADA versorgten Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität (gemessen über IBDQ) respektive bei 50,2 Prozent und bei 40,4 Prozent eine IBDQ-Remission festgestellt werden. Auch die CRP-Level zeigten gewisse Unterschiede: So fiel dieser Entzündungsparameter unter VDZ nach 52 Wochen um  $-50,9$  nmol/l und unter ADA um  $-37,2$  nmol/l, die Konzentration von fäkalem Calprotectin (FCP) um  $-2187,3$  (7440,4)  $\mu\text{g/g}$  vs.  $-1846,6$   $\mu\text{g/g}$ . Die internationale Autorengruppe betonte, dass sich sowohl die Lebensqualität als auch – damit einhergehend – die Entzündungsaktivität bei deutlich mehr Patienten unter Vedolizumab als unter Adalimumab verbessert hätten.

## **KURZ & BÜNDIG**

### **Studien zu Colitis ulcerosa**

- ▶ Klinischer Benefit: Vedolizumab (VDZ) besser als Adalimumab (ADA) und Golimumab (GOL): 71,6 Prozent vs. 47,5 Prozent vs. 40,2 Prozent;  $p < 0,001$  (1)
- ▶ Klinische Remission: Infliximab-(IFX-)Original (79%), ADA (71%), IFX-Biosimilar (CTP-13) (62%), VDZ (62%), GOL (57%) (3)
- ▶ Frühe Behandlung mit Biologika: klinische Response, Remission und Mukosaheilung: keine signifikanten Unterschiede zwischen VDZ, IFX, ADA, GOL (4)
- ▶ Endoskopische Response: IFX und ADA besser als GOL. IFX-Original: 46,7 Prozent, IFX-Biosimilar: 40 Prozent, ADA: 51,6 Prozent, GOL: 22,6 Prozent (5)
- ▶ Verbesserung Lebensqualität (VARSITY): VDZ: 52,0 Prozent vs. ADA: 42,2 Prozent (6)

### **Studien zu Morbus Crohn**

- ▶ Klinischer Benefit: ADA: 69,1 Prozent vs. VDZ: 54,0 Prozent (n.s.); Mukosaheilung: ADA: 33,8 Prozent, VDZ: 31,8 Prozent (n.s.) (7)
- ▶ Risiko OP, Hospitalisation, Kortikosteroideinsatz: IFX vs. ADA: keine Unterschiede (8)
- ▶ Anti-TNF-refraktäre Patienten, klinische Remission: Ustekinumab (UST): 54,4 Prozent vs. VDZ: 38,3 Prozent (9)
- ▶ Wirksamkeit Second-Line-Therapie: UST vs. VDZ: kortikosteroidfreie klinische Remission (OR: 2,56) und biochemische Remission (OR: 2,22) für UST wahrscheinlicher (10)
- ▶ Wirksamkeit und Sicherheit der Second-Line-Therapie bei CED: Anti-TNF vs. VDZ: vergleichbar (13)
- ▶ Gewichtszunahme: keine Unterschiede zwischen IFX, ADA, VDZ und UST (14)

### **Morbus Crohn: Adalimumab vs. Vedolizumab**

Auch für Morbus Crohn wurden am ECCO vergleichende Untersuchungen vorgestellt. So hat wiederum eine italienische Arbeitsgruppe, ausgehend von den Daten der Kohorte des Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease (SN-IBD), die Wirksamkeit einer Behandlung mit Adalimumab und Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn analysiert (7). Die Endpunkte waren steroidfreie klinische Remission (Harvey-Bradshaw-Index  $< 5$  ohne Steroideinsatz) und klinische Response (Reduktion des Harvey-Bradshaw-Index  $\geq 3$  Punkte mit gleichzeitig abnehmender Steroidbehandlung). Während des mittleren Follow-up von 56 Wochen wurden insgesamt 585 Behandlungen durchgeführt (ADA: 308; VDZ: 277). Nach 12 Wochen zeigten 83,1 Prozent der ADA-Patienten und 64,3 Prozent der VDZ-Patienten einen klinischen Benefit ( $p=0,11$  Propensity-Score-Analyse), nach 52 Wochen 69,1 Prozent respektive 54,0 Prozent ( $p=0,33$ ). Die mittlere Behandlungspersistenz betrug 64 respektive 52 Wochen. Das endoskopische Ansprechen (25% resp. 35,5%, n.s.) und die Mukosaheilungsraten (33,8% resp. 31,8%, n.s.) waren bei beiden Biologika sehr ähnlich. Zwar sind die über den Propensity score ermittelten klinischen Outcomes beider Biologika nicht signifikant unterschiedlich, trotzdem ist ein Trend zugunsten Adalimumab feststellbar.

### **Wirkvergleich: Infliximab vs. Adalimumab**

Aus Südkorea wurde ein retrospektiver Wirkvergleich zwischen Infliximab und Adalimumab präsentiert (8). Die Wissenschaftler aus verschiedenen Seouler Universitäten und Kliniken verglichen Kernparameter, wie Operations- und Hospitalisationshäufigkeit sowie Steroideinsatz, bei 1488 biologikanaiven Patienten mit Morbus Crohn. Von ihnen

waren zwischen 2010 und 2016 genau 1000 mit IFX und 488 mit ADA behandelt worden. Über ein medianes Follow-up von 2,1 Jahren konnten hinsichtlich Operationsrisiko (adjustierte HR [aHR]: 1,3), Hospitalisation (aHR: 1,05) und Kortikosteroideinsatz (aHR: 0,84) zwischen IFX- und ADA-Behandelten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dieses Ergebnis galt sowohl für Patienten, die nur ein halbes Jahr in Behandlung waren, für Biologika-Monotherapien als auch für Kombinationstherapien mit Immunmodulatoren. Damit waren keine direkten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen festzustellen. Die Ergebnisse würden es erlauben, dass die Wahl des Biologikums aufgrund der Präferenz von Ärzten und Patienten entschieden werde, so die Autoren.

### **Anti-TNF-refraktäre Patienten: Ustekinumab vs. Vedolizumab**

Sowohl Ustekinumab als auch Vedolizumab sind zur Therapie von Anti-TNF-refraktären Patienten mit Morbus Crohn zugelassen (9). In einer multizentrischen Studie aus Frankreich sollten die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser beiden Biologika bei solchen Patienten untersucht werden. Zwischen 2014 und 2018 wurden dafür 239 Anti-TNF-refraktäre Patienten entweder mit Ustekinumab (107) oder mit Vedolizumab (132) behandelt. Nach 48 Wochen befanden sich mehr Teilnehmer aus der UST-Gruppe in klinischer Remission als unter VDZ (54,4% vs. 38,3%; OR: 1,92). Auch die Rate der kortikosteroidfreien Remission war numerisch höher unter UST als unter VDZ (44,7% vs. 34,0%; OR: 1,57), ebenso wie die Therapietreue nach 48 Wochen (71,5% vs. 49,7%; OR: 2,54). Subgruppenanalysen zeigten, dass UST mit einer höheren klinischen Remission verbunden war, vor allem bei Patienten mit ilealem MC (OR: 3,49), einem sich ausbreitendem MC-Phänotyp (OR: 6,58) und bei vergangener perianaler Beteiligung (OR: 2,48). Ungeachtet des Wirkstoffs waren Kombinationstherapien mit höheren klinischen Remissionsraten verbunden (OR: 1,93). Eine multizentrische niederländische Vergleichsstudie kam zu ähnlichen Ergebnissen (10). Auch hier wurden nur Patienten berücksichtigt, deren Anti-TNF-Therapie zuvor gescheitert war. Grundlage waren die Daten des Prospective Registry der Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC), das speziell für vergleichende Studien entwickelt wurde. Es erfüllten 128 mit Vedolizumab und 85 mit Ustekinumab behandelte Patienten mit Morbus Crohn die Einschlusskriterien, wobei für die Ergebnisse des Propensity Score jeweils 69 gematched wurden. Die mit Ustekinumab versorgten Teilnehmer erreichten nach 52 Wochen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine kortikosteroidfreie klinische Remission (OR: 2,56), eine biochemische Remission (OR: 2,22) und eine kombinierte kortikosteroidfreie klinische und biochemische Remission (OR: 2,58). Hingegen waren Sicherheitsaspekte wie Infektionen (OR: 1,26), Nebenwirkungen (OR: 1,33) und Hospitalisationen (OR: 0,67) in beiden Gruppen miteinander vergleichbar. Die für den Propensity Score gematchten Kohorten zeigten ähnliche Resultate. In dieser prospektiven vergleichenden Analyse mit MC-Patienten, deren Anti-TNF-Therapie zuvor erfolglos gewesen sei, habe sich die Behandlung mit UST effektiver als mit VDZ erwiesen, so die niederländischen Studienautoren.

Schliesslich machte sich ein weiteres französisches Team ans Werk, um die Effektivität von Vedolizumab und Ustekinumab als Second-Line-Medikamente bei Morbus Crohn zu vergleichen (11). Die 88 MC-Patienten hatten eine unbefriedigende Anti-TNF-Therapie hinter sich und wurden entweder mit UST (n=61; 69%) oder mit VDZ (n=27; 31%) behandelt. Nach 14 Wochen konnten hinsichtlich der Raten für klinisches Ansprechen und Remission nur numerische, jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So erreichten 74 Prozent (UST) und 58 Prozent (VDZ) (p=0,20) ein klinisches Ansprechen, 33 Prozent (UST) und 26 Prozent (VDZ) (p=0,56) erreichten eine klinische Remission.

### **Second-Line-Therapie: Anti-TNF nach Anti-TNF?**

Wenn ein erster Versuch mit einem TNF-Hemmer gescheitert ist, switchen die Betroffenen entweder auf einen anderen TNF-Hemmer oder eine andere Substanzklasse. Britische Wissenschaftler wollten nun wissen, wie sich ein solcher Wechsel auf ein Second-Line-Biologikum auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirkt (12). Sie identifizierten 287 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (26% CU und 73,2% MC), deren First-Line-Behandlung gescheitert war. 193 Patienten erhielten Infliximab «first line», wovon bei 118 (40%) Patienten die Behandlung scheiterte. Von ihnen wurden 84 (72%) mit Adalimumab, 28 (24%) mit Vedolizumab und 6 (5%) mit Ustekinumab versorgt. Eine Remission mit dieser Second-Line-Therapie erreichten innerhalb von 6 Monaten 58 (69%) unter ADA, 18 (64%) unter VDZ und 6 (100%) unter UST. 94 Patienten erhielten ADA «first line», wovon bei 33 (35%) Patienten die Behandlung scheiterte. Von ihnen erhielten 11 (33%) IFX, 10 (30%) VDZ und 8 (24%) UST «second line». Eine Remission mit dieser Therapie erreichten 6 (55%) unter IFX, 10 (100%) unter VDZ und 8 (100%) unter UST.

In einer schwedischen Studie wurde zudem die Wirksamkeit zwischen Anti-TNF und VDZ als Second-Line-Behandlung bei 400 CED-Patienten untersucht (13). In dieser Propensity-Score-Matched-Kohorte waren bei Patienten mit Morbus Crohn hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbare Ergebnisse zu verzeichnen.

### **Gewichtszunahme: Keine Unterschiede**

Schliesslich wollten US-amerikanische Wissenschaftler der Frage nachgehen, ob es innerhalb der verschiedenen Biologika zu Gewichtszunahmen kommt (14). In die Studie wurden zu Beginn 314 Patienten (197 MC, 117 CU) eingeschlossen. Ihr Gewicht hatte zu den Messzeitpunkten in den Wochen 14, 30 und 54 im Vergleich zur Baseline durchschnittlich um 0,36 kg, 0,96 kg und 1,29 kg zugenommen. Zwischen den verschiedenen eingesetzten Biologika (IFX, ADA, VDZ und UST) konnten hinsichtlich dieser Gewichtszunahmen jedoch keine Unterschiede festgestellt werden. ▲

Klaus Duffner

## Referenzen:

1. Macaluso FS et al.: A propensity score weighted comparison of vedolizumab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis: Real-life data from the Sicilian Network for Inflammatory. JCC 2020; ECCO Abstract P690.
2. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181706/Propensity-Score-eine-alternative-Methode-zur-Analyse-von-Therapieeffekten>
3. Cassinotti A et al.: Assessing the efficacy of biologics in ulcerative colitis: A real-life, observational retrospective multicenter study using the propensity score analysis: The A.U.R.O.R.A. comparison study. JCC 2020; ECCO Abstract P566.
4. Mantzaris G et al.: A real-world comparison of the effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF therapies in early treatment initiation with first-line biologic therapy in ulcerative colitis: Results from EVOLVE. JCC 2020; ECCO Abstract DOP55.
5. Barberio B et al.: Real-life comparison of different anti-TNF biologic therapies for ulcerative colitis treatment: A retrospective cohort study. JCC 2020; ECCO Abstract P668.
6. Loftus EV et al.: Patient-reported health-related quality-of-life outcomes with vedolizumab vs. Adalimumab treatment of ulcerative colitis: Results of the VARSITY trial. JCC 2020; ECCO Abstract DOP24.
7. Macaluso FS et al.: A propensity score-weighted comparison of vedolizumab and adalimumab in Crohn's disease: Real-life data from the Sicilian Network for inflammatory bowel disease (SN-IBD). JCC 2020; ECCO Abstract P325.
8. Jung YS et al.: Comparison of long-term outcomes of infliximab vs. adalimumab in 1488 biologic-naive Korean patients with Crohn's disease. JCC 2020; ECCO Abstract P405.
9. Alric H et al.: Effectiveness of ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor: A multi-centre comparative study. JCC 2020; ECCO Abstract DOP80.
10. Biemans V et al.: Ustekinumab is associated with better effectiveness outcomes when compared with vedolizumab in Crohn's disease patients with prior anti-TNF failure: comparative effectiveness study from the ICC Registry. JCC 2020; ECCO Abstract DOP77.
11. Rayer C et al.: Which second-line biologic after anti-TNF failure during Crohn's disease: Ustekinumab or vedolizumab, a multi-centre retrospective study. JCC 2020; ECCO Abstract P665.
12. Johnson H et al.: Stay in class or switch out of class after anti-TNF failure in inflammatory bowel disease (IBD). Realworld data from a large district general hospital. JCC 2020; ECCO Abstract P469.
13. Rundquist S et al.: Effectiveness of anti-TNF vs. vedolizumab as a second biologic in IBD: results from national Swedish registers. JCC 2020; ECCO Abstract P327.
14. Borren N et al.: Assessment of body weight changes in patients with inflammatory bowel diseases initiating biologic therapy: A prospective cohort study. JCC 2020; ECCO Abstract P490.