

Sicherheitsanalyse von Tofacitinib

Kein erhöhtes Embolierisiko bei Colitis ulcerosa

Hemmer der Januskinase (JAK) haben sich als lang wirksame Strategie für die Behandlung bestimmter rheumatoider Erkrankungen etabliert. Allerdings zeigen Daten aus der Rheumatologie unter anderem ein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse für Tofacitinib. Für die Therapie der Colitis ulcerosa scheinen jedoch für den JAK-Inhibitor ausser einer erhöhten Herpes-zoster-Inzidenz keine weiteren Sicherheitssignale zu bestehen, wie aus einer Analyse hervorgeht, die am ECCO-Kongress vorgestellt wurde.



Foto: Archiv KD

Remo Panaccione

Tofacitinib ist ein JAK-Hemmer, der seine hohe Effektivität bei der Therapie der Colitis ulcerosa in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm (OCTAVE, RIVETING) unter Beweis gestellt hat. Allerdings weisen Studienergebnisse aus der Rheumatologie darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, für Malignome sowie für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE [major adverse cardiac events]: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt

oder nicht tödlicher Schlaganfall) bestehen könnte. An der virtuellen Jahrestagung der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) stellte Prof. Remo Panaccione von der Universität Calgary (CAN) eine neue Sicherheitsanalyse von OCTAVE und RIVETING zur langfristigen Therapie von Tofacitinib bei Patienten mit Colitis ulcerosa vor.

Nebenwirkungsraten ähnlich

Für die OCTAVE-Studie mit anfänglich insgesamt 1157 Colitis-ulcerosa-Patienten wurden nach einer 8-wöchigen Induktions- und 52-wöchigen Erhaltungsphase die Responder mit 5 mg/bid (bid: bis in die bzw. 2 × täglich) und die Non-responder mit 10 mg/bid in einer Open-Label-Studie weiterbehandelt. 397 von ihnen erhielten den JAK-Inhibitor über 4,1 Jahre (bis maximal 7,8 Jahre). Während der 52-wöchigen Erhaltungsphase litten die Patienten ähnlich häufig unter unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. Nasopharyngitis, Arthralgie), nämlich 75,3 Prozent unter Plazebo, 72,2 Prozent unter Tofacitinib 5 mg/bid und 79,6 Prozent unter Tofacitinib 10 mg/bid. Auch ernsthafte Nebenwirkungen zeigten sich zwischen 5,1 Prozent und 6,6 Prozent gleichermaßen unter Plazebo und Verum.

Zu einer Verschlechterung der Colitis ulcerosa kam es bei 35,9 Prozent unter Plazebo, bei 18,2 Prozent unter Tofacitinib 5 mg/bid und bei 14,8 Prozent unter Tofacitinib 10 mg/bid. Die Sicherheitsdaten der bis zu 7,8 Jahre dauernden Verlängerungsphase ohne Plazeboarm offenbarten mit 86 Prozent naturgemäss mehr unerwünschte Nebenwirkungen unter den Teilnehmenden. Bei 25,5 Prozent kam es unter Tofacitinib zu einer Verschlechterung ihrer Erkrankung, bei

22 Prozent zu einer Nasopharyngitis und bei 12,9 Prozent zu einer Arthralgie.

Mehr Herpes zoster, jedoch keine auffälligen MACE-Inzidenzen

Von besonderem Interesse war das Auftreten von ernsthaften Infektionen. Mit Ausnahme von Herpes zoster, der während der 52-wöchigen Erhaltungsphase in der höheren 10-mg-Dosierung mit einer Inzidenz von 6,1/100 Patientenjahre (PJ) signifikant häufiger auftrat als unter der 5-mg-Dosierung (2,05/100 PJ) und Plazebo (0,97/100 PJ), betrug die Inzidenzraten der anderen Infektionen allgemein < 2/100 PJ.

Unter den anderen ernsthaften Nebenwirkungen von besonderem Interesse, wie beispielsweise schwere kardiale Komplikationen (MACE), Lungenembolien, tiefe Venenthrombosen, Malignitäten oder Non-Melanoma Skin Cancer, traten keine erhöhten Inzidenzen auf (< 2,0/100 PJ, zumeist < 0,5/100 PJ). «Damit war das Sicherheitsprofil von Tofacitinib ähnlich dem anderer Colitis-ulcerosa-Therapien inklusive Biologika», bilanzierte Panaccione. Eine Ausnahme bilde jedoch Herpes zoster, der bei anderen JAK-Inhibitoren ebenfalls häufiger aufträte. Die Inzidenzraten unerwünschter Nebenwirkungen seien über einen sehr langen Zeitraum (bis 7,8 Jahre) stabil geblieben. Im Vergleich zu den Daten aus der Rheumatologie würden die Sicherheitsdaten bei Colitis ulcerosa den JAK-Inhibitor Tofacitinib in einem anderen Licht erscheinen lassen. ▲

Klaus Duffner

Quelle: «Scientific Session 11: Minimising malignancy risks: Clinical cases & scientific: Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of safety data from the global OCTAVE and RIVETING clinical trials.» OP38. Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2022, 16. bis 19. Februar 2022, virtuell.