

Morbus Crohn und Colitis ulzerosa

JAK-Inhibitoren als Therapiealternativen

Sowohl für Patienten mit Morbus Crohn als auch Colitis ulzerosa stehen Januskinase-Inhibitoren bereit, die auch dann noch wirken, wenn Behandlungen mit konventionellen Medikamenten oder Biologika gescheitert sind. Am diesjährigen Treffen der Spezialisten für entzündliche Darmerkrankungen in Kopenhagen wurden dazu neue Ergebnisse vorgestellt.

Neue Studien zeigen, dass Januskinase (JAK)-Inhibitoren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) auch dann noch helfen können, wenn andere Therapien gescheitert sind. In Kopenhagen wurde im Rahmen der Jahrestagung der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) eine Analyse vorgestellt, in der die Daten zweier Induktionsstudien und einer Erhaltungstudie zusammengefasst worden waren (U-EXCEL, U-EXCEED, U-ENDURE) (1).

Vorteil für höhere Dosierung

Eingeschlossen in die Untersuchung waren schwer von Morbus Crohn (MC) betroffene Patienten. Rund dreiviertel von ihnen hatten eine oder mehrere fehlgeschlagene Therapien mit Biologika hinter sich. Ein Grossteil war zudem zuvor zum Teil jahrelang erfolglos mit Steroiden oder Immunmodulatoren behandelt worden. Während der Induktionsphase der Studie erhielten 657 Patienten über 12 Wochen entweder einmal täglich den JAK-Hemmer Upadacitinib (Upa; 45 mg) oder Placebo. Teilnehmer, die danach eine mindestens 30%ige Reduktion ihrer Stuhlfrequenz und Abdominalschmerzen zeigten, wurden in die anschliessende Erhaltungsphase eingeschlossen. Dabei erhielten die Patienten entweder 30 mg Upa (n = 168), 15 mg Upa (n = 169) oder Placebo (n = 165). Nach 12 Wochen zeigten 36 Prozent der zuvor mit ihrer Behandlung gescheiterten Patienten eine endoskopische Response (Placebo: 5%) und 20 Prozent eine endoskopische Remission (Placebo: 3%). Nach der 52-wöchigen Erhaltungsphase wurde bei den in früheren Behandlungen gescheiterten Patienten eine endoskopische Response von 39 Prozent unter 30 mg Upa und 23 Prozent unter 15 mg Upa festgestellt (Placebo: 4%). Eine endoskopische Remission wiesen in dieser Gruppe 27 Prozent (30 mg) und 16 Prozent (15 mg) auf (Placebo: 2%). Die Resultate zeigten «einen klaren Vorteil für die 30-mg-Dosis, vor allem bei Patienten, deren frühere Therapie gescheitert war», erklärte in Kopenhagen Studienleiter Dr. Brian Feagan von der University of Western Ontario/Kanada. In dieser schwer zu behandelnden Gruppe zeige Upadacitinib im Vergleich zu Placebo grosse Unterschiede, sowohl bei der endoskopischen Response als auch der Remission. Bei den zuvor mit Biologika erfolgreich behandelten fielen die Remissionsraten nach 52 Wochen noch höher aus (34% für Upa 30 mg). Der JAK-Hemmer wurde gut toleriert; gemäss den Studienautoren traten während der Untersuchung keine neuen Sicherheitsrisiken auf. Allerdings waren in der Gruppe mit vorgängiger gescheiterter Biologi-

ka-Therapie während der Induktionsphase unter Upa 45 mg 10 Fälle von Herpes zoster zu verzeichnen (Placebo: 0). Insgesamt sei ein klinisch bedeutsames endoskopisches Ansprechen zu beobachten gewesen, und das unabhängig von früheren Therapien mit Biologika, so die Studienautoren.

Filgotinib: Response hält langfristig

In einer weiteren interessanten Studie wurden neue Langzeitergebnisse zum oralen JAK-1-Inhibitor Filgotinib (200 mg) für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulzerosa (CU) vorgestellt. Bei dieser ebenfalls von Feagan durchgeführten Phase IIb-III-Untersuchung (SELECTION) wurden nach Induktions- und Erhaltungsphase (1 Jahr) für bis zu drei weitere Jahre die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments untersucht. Die Teilnehmer hatten eine Induktion über 11 Wochen sowie eine 47-wöchige Erhaltungsphase abgeschlossen. Eingeschlossen waren auch Patienten, die in der Induktionsphase nicht angesprochen (Completers; n = 148) oder während der Erhaltung eine Krankheitsverschlechterung erfahren hatten (Non-Responder; n = 372). Von denen, die eine erfolgreiche Erhaltungstherapie absolviert hatten (44), waren nach 144 Wochen noch 40 Patienten (90%) in stabiler Remission; respektive zeigten einen partiellen Mayo Clinic-Score. Auch unter den Patienten, deren Zustand sich im ersten Jahr verschlechtert hatte, waren nach 3 Jahren über 60 Prozent in Remission. Die Sicherheitsdaten der bisherigen Studien wurden bestätigt, allerdings die bei JAK-Inhibitoren erhöhte Anzahl von Herpes-zoster-Fällen ebenfalls. Es traten in rund 2000 Patientenjahren nur 5 kardiothrombotische Ereignisse auf. In der Langzeitstudie wurde deutlich, dass durch Filgotinib (200 mg) bei CU-Patienten sowohl die Aufrechterhaltung der symptomatischen Remission als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität langfristig möglich sei, so Feagan. ▲

Klaus Duffner

Quelle: Jahrestagung der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 1. bis 4. März 2023 in Kopenhagen

Referenzen:

1. Feagan BG et al.: Upadacitinib Improves Endoscopic Outcomes in Patients with Moderate to Severely Active Crohn's Disease Irrespective of Previous Failure to Respond to Biologics or Conventional Therapies. ECCO 2023; OP17.
2. Feagan BG et al.: Efficacy and safety outcomes up to 4 years of treatment with filgotinib 200 mg among patients with Ulcerative Colitis: Results from the SELECTIONLTE study. ECCO 2023; OP35.