

# Mit Antikörpern auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen zielen

## Real-World-Studie mit Vedolizumab

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Klinische Studien (GEMINI-Studien I–III) belegen sowohl den Beginn als auch die Aufrechterhaltung einer Remission chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Die bisherigen Erfahrungsberichte verweisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit im klinischen Alltag. Auch die Daten einer aktuellen Real-World-Studie unterstreichen sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit von Vedolizumab.

### Inflammatory Bowel Diseases

Vedolizumab verhindert durch Bindung an das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin die Einwanderung von T-Lymphozyten-Gedächtniszellen aus dem Blut ins Darmgewebe, woraus eine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung resultiert. Vedolizumab (Entyvio®) ist als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich und in der Schweiz seit 2015 zugelassen.

Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Verlaufsbeobachtungsstudie aus Israel sollten nun Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab im klinischen Alltag überprüft werden. Dazu wurden zwischen Januar 2015 und Februar 2016 insgesamt 204 Patienten (130 M. Crohn [MC], 69 Colitis ulcerosa [CU], 5 unklassifizierte entzündliche Darmerkrankungen) während 14 Wochen mit Vedolizumab behandelt und regelmässig klinisch beurteilt (Woche 0/2/6/14). In die Studie wurden auch diejenigen Patienten eingeschlossen, welche Vedolizumab wegen ausbleibenden Therapieerfolgs oder wegen Nebenwirkungen vorzeitig absetzten. Eine klinische Remission wurde bei CU mit dem Harvey-Bradshaw-Index, beim MC mittels Mayo-Score oder dem Simple Clinical Colitis Activity Index objektiviert. Wenn keiner dieser Scores verfügbar war, wurde das Physician Global Assessment (PGA) angewendet. Kam es im Therapieverlauf zur Absenkung um mindestens einen Schweregrad des jeweiligen klinischen Scores, wurde dies als klinische Remission gewertet. Als primärer Endpunkt galt entsprechend die Induzierung einer klinischen Remission zum Zeitpunkt der 14. Behandlungswoche. Als sekundärer Endpunkt wurde eine klinisch beobachtbare Antwort auf Vedolizumab sowie die

Induzierung einer steroidfreien Remission in der 14. Woche gewertet.

#### Wirksamkeit von Vedolizumab bestätigt

Zum Studienendpunkt sprachen 69 (53,1%) der 130 MC-Patienten auf Vedolizumab an. Bei 45 Patienten (34,6%) kam es zu einer klinisch messbaren, bei 38 (29,2%) gar zu einer steroidfreien Remission. Bei 21 von 76 Patienten (27,6%) mit verfügbaren CRP-Werten normalisierten sich diese im Verlauf der Behandlung. 14 Studienteilnehmer (10,7%) brachen die Behandlung mit Vedolizumab wegen fehlenden Ansprechens oder Nebenwirkungen ab. Bei den 69 Patienten mit CU sowie den 5 Patienten mit unklassifizierter entzündlicher Darmerkrankung reagierten 32 (43,2%) auf die Behandlung mit Vedolizumab: 20 Patienten (28,4%) zeigten eine klinische, 18 (24,3%) auch eine steroidfreie Remission. In 14 von 34 Fällen normalisierte sich der CRP-Wert im Verlauf der Behandlung, und 15 Patienten (20,3%) brachen die Behandlung vorzeitig ab.

Die häufigste Nebenwirkung war erwartungsgemäss eine Nasopharyngitis. Bis zur 14. Behandlungswoche benötigten 13 Patienten (6,3%) trotz medikamentöser Therapie eine Operation (6 totale Kolektomien, 7 partielle Dünndarmresektionen). Ein 69-jähriger Patient entwickelte postoperativ eine nekrotisierende Faszitis und starb schliesslich an einem Multiorganversagen. In einem Fall kam es zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie. Bei 5 Patienten traten gastrointestinale Infektionen auf. Als Erreger wurden in 3 Fällen Clostridium difficile sowie je einmal Zyto-

megalievirus beziehungsweise Campylobacter identifiziert. Weitere Nebenwirkungen waren ein Lipödem und eine milde Thrombozytopenie, welche ohne Therapieabbruch entweder behandelt werden konnten oder selbstlimitierend verliefen.

#### Auch bei komplizierten Verläufen wirksam

Die Besonderheit der vorliegenden Studie liegt in den teilweise komplexen bisherigen Krankheitsverläufen der Studienteilnehmer. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei den MC-Patienten bei  $11 \pm 8$  Jahren, bei den CU-Patienten bei  $10 \pm 6$  Jahren. Eine Vielzahl der Patienten wies zum Zeitpunkt des Studienbeginns einen Status nach Darmresektion oder nach Therapie mit mindestens einem TNF-alpha-Inhibitor auf. Dennoch kam es in mindestens 50 Prozent der Fälle zu einem Ansprechen der Therapie mit Vedolizumab und in 31 beziehungsweise 36 Prozent der Fälle (MC bzw. CU) zu einer steroidfreien Remission. Diese Resultate entsprechen denjenigen anderer Verlaufsstudien. Die Remissionsraten dieser Studie liegen gar noch höher als diejenigen der Studien GEMINI I–III, was mit grosser Wahrscheinlichkeit daran liegt, dass Vedolizumab eine langsam wirksame Substanz ist und der primäre Endpunkt der GEMINI-Studien bereits bei Woche 6 angesetzt wurde.

Auffällig ist die ähnlich hohe Wirksamkeit von Vedolizumab sowohl bei der Gruppe der MC- als auch der CU-Patienten. Die meisten der MC-Patienten wurden vorgängig bereits mit bis zu zwei TNF-alpha-Inhibitoren behandelt. Bei den CU-Patienten dagegen hat nur etwa ein Drittel der Patienten eine solche Therapie erfahren. Dennoch kam es bei den MC-Patienten trotz Vorbehandlung mit anderen Immunsuppressiva nicht zu einer verminderten Wirksamkeit von Vedolizumab. Eine vorgängige immunsuppressive Therapie scheint keinen Einfluss auf die Wirkung von Vedolizumab zu haben. Ob allenfalls ein negativer Einfluss auf die Langzeitwirkung von Vedolizumab entsteht, werden länger angesetzte Follow-up-Studien zeigen müssen. ❖

#### Marianne I. Knecht

Quelle: Kopylov U et al.: Efficacy and safety of vedolizumab for induction of remission in inflammatory bowel disease – the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(3): 404–408.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren der referierten Studie gibt an, Forschungsunterstützung sowie Vortrags- und Beraterhonorare von diversen Pharmaunternehmen erhalten zu haben.