

Premium Selection

Best of 2022

Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Kongress-Highlights von DDW, ECCO und
UEGW 2022

Reprint
Publications





**Mit freundlicher Unterstützung der
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**

© 2022 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.

Inhaltsverzeichnis

Colitis ulcerosa

Lebensqualität und 1-Jahres-Effektivität unter Behandlung mit Vedolizumab versus anti-TNF α bei Patienten mit Biologika-naiver Colitis ulcerosa. Eine Analyse der VEDO_{IBD}-Studie mit Propensity-Score-Matching

Plachta-Danielzik S et al.,
Abstract Su1514, DDW 2022

4

Colitis ulcerosa

Frühe Modifizierung der Entzündungsaktivität unter Behandlung mit Vedolizumab oder Adalimumab war in der Studie VARSITY prädiktiv für einen langfristigen Therapieerfolg bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Schreiber S et al.,
Abstract P547, ECCO 2022

13

Morbus Crohn

Einfluss von Vedolizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und 1-Jahres-Effektivität im Vergleich mit einer anti-TNF α -Therapie bei Biologika-naiven Patienten mit Morbus Crohn. Ergebnisse der VEDO_{IBD}-Studie mit Propensity-Score-Matching

di Giuseppe R et al.,
Abstract Su1515, DDW 2022

7

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Ustekinumab und Vedolizumab zur Behandlung extraintestinaler Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Livne-Margolin M et al.,
Abstract P450, ECCO 2022

15

Chronische Pouchitis

Intravenös verabreichtes Vedolizumab zeigt bei chronischer Pouchitis Wirksamkeit bei mehreren Therapieendpunkten: Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten EARNEST-Studie

Travis S et al.,
Abstract OP04, ECCO 2022

10

Morbus Crohn

Endoskopische und klinische Remissionsraten mit Vedolizumab bei Morbus Crohn im frühen Stadium höher als im späten Stadium: Ergebnisse der Studie LOVE-CD (Low Countries Vedolizumab in CD study)

D'Haens GR et al.,
Abstract OP130, UEGW 2022

17

Colitis ulcerosa

Lebensqualität und 1-Jahres-Effektivität unter Behandlung mit Vedolizumab versus anti-TNF α bei Patienten mit Biologika-naiver Colitis ulcerosa. Eine Analyse der VEDO_{IBD}-Studie mit Propensity-Score-Matching

Plachta-Danielzik S, di Giuseppe R, Bokemeyer B, Efken P, Mohl W, Krause T, Hoffstadt M, Eehalt R, Trentmann L, Schweitzer A, Jessen P, Franzenburg S, Hartmann P, Schreiber S

Einleitung

Mit dem deutschen VEDO_{IBD}-Register für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bietet sich die Gelegenheit, Daten aus dem klinischen Praxisalltag („Real World“) zur Biologikatherapie dieser Erkrankungen zu erheben und zu analysieren. In der vorliegenden Untersuchung war es der Vergleich zwischen Vedolizumab und TNF α -Antagonisten zur Persistenz und Effektivität dieser Therapien, auch bezüglich der Lebensqualität der behandelten Patienten.

Patienten und Methoden

- Zwischen 2017 und 2020 wurden prospektiv 1.200 Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn – mit oder ohne Biologika-Vorbehandlung – im VEDO_{IBD}-Register erfasst. Eingestellt wurden die Patienten von 45 deutschen Zentren mit CED-Erfahrung.
- Zielgruppe der aktuellen Analyse waren 274 Biologika-naive Patienten mit Colitis ulcerosa, die entweder mit Vedolizumab oder einem TNF α -Antagonisten behandelt wurden und von denen Follow-up-Daten nach 1-jähriger Behandlung vorlagen.

- Die Umstellung auf einen anderen Wirkstoff wurde als Therapieversagen gewertet (modifizierte Intention-to-treat-Analyse, mITT). Die umgestellten Patienten wurden wiederum von der Per-Protocol-Analyse (PA) ausgeschlossen.
- Zuvor festgelegte Endpunkte der Analyse waren:
 - **Klinisches Ansprechen**, definiert als Reduzierung des partiellen Mayo-Scores (pMayo) innerhalb eines Jahres um ≥ 3 Punkte oder mindestens 30 % oder das Erreichen einer Remission.
 - **(Steroidfreie) Remission**, definiert als pMayo ≤ 1 mit einem Blutungs-Subscore=0 (und nach 1 Jahr keine systemische Anwendung von Steroiden oder Budesonid).
- Um den Einfluss von Confoundern (Störgrößen) zu minimieren, erfolgte die statistische Auswertung mittels Propensity-Score-Matchings mit inverser Gewichtung der Therapiewahrscheinlichkeit. Methodisch wurde eine gewichtete logistische Regressionsanalyse vorgenommen und deren Ergebnisse als Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) dargestellt.

- Die Lebensqualität wurde anhand der visuellen Analogskala EQ-VAS des EQ-5D mittels Selbsteinschätzung der Patienten erfasst. Veränderungen der EQ-VAS von Behandlungsbeginn bis zum Ende des 1. Jahres wurden mit einem linearen Modell mittels Propensity-Score-Gewichtung ausgewertet.

- 158 wurden mit Vedolizumab behandelt
- 116 [114 in der Originalabbildung; *Anm. d. Redaktion*] erhielten einen TNF α -Antagonisten (27,6% Adalimumab, 57,8% Infliximab, 14,7% Golimumab)

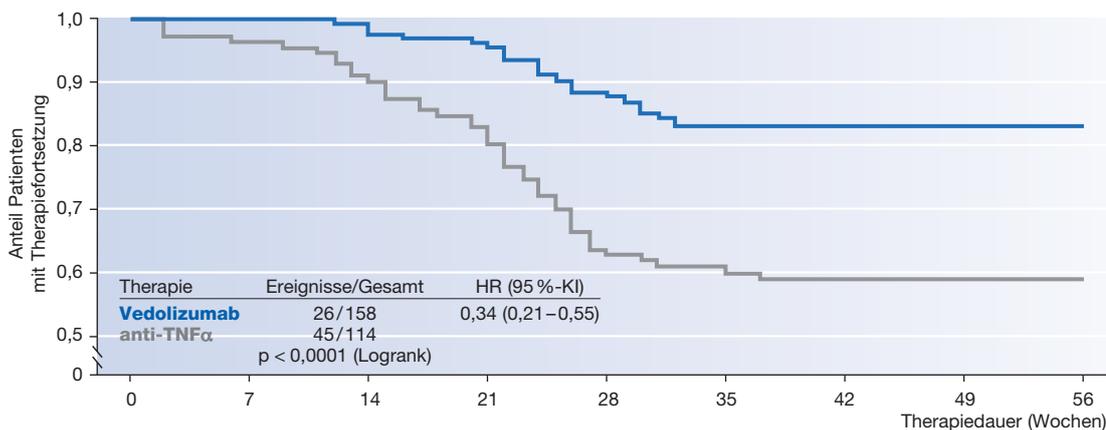
Ergebnisse

Patientenpopulation

- Die Daten von 274 Biologika-naiven UC-Patienten wurden für diesen prospektiven Effektivitäts- und Persistenzvergleich zwischen Vedolizumab und TNF α -Antagonisten unter Realweltbedingungen herangezogen.

Therapieumstellung

Bis Woche 52 wurden in der anti-TNF α -Gruppe signifikant mehr Patienten **auf ein anderes Biologikum umgestellt** als in der Vedolizumab-Gruppe (40,5 % vs. 16,5 %; $p < 0,001$ [$p < 0,0001$ in der Originalabbildung; *Anm. d. Redaktion*]) (**→ Abbildung 1**).



Abkürzungen: HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, TNF α =Tumornekrosefaktor- α

Abbildung 1 Umstellung auf ein anderes Biologikum im Laufe einer Therapie mit Vedolizumab oder anti-TNF α bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Plachta-Danielzik et al., DDW 2022, Abstract Su1514

Tabelle 1 Effektivität der Therapie mit Vedolizumab bzw. anti-TNF α innerhalb des 1. Jahres bei Biologika-naiven Patienten mit Colitis ulcerosa in der Studie VEDO_{IBD} (Propensity-Score-Matching)

Endpunkt	Vedolizumab	anti-TNF α	Vedolizumab	anti-TNF α
	%	%	OR (95 %-KI)	
mITT-Analyse	n = 158	n = 116	n = 158	n = 116
Klinisches Ansprechen	61,7	40,3	2,39 (1,39–4,10)	
Klinische Remission	38,2	26,0	1,76 (0,98–3,18); p=0,058	
Steroidfreie Remission	36,5	24,0	1,82 (1,00–3,34); p=0,051	
Per-Protocol-Analyse	n = 132	n = 69	n = 132	n = 69
Klinisches Ansprechen	73,5	64,4	1,53 (0,71–3,28)	
Klinische Remission	45,1	41,0	1,18 (0,61–2,30)	
Steroidfreie Remission	43,1	37,8	1,25 (0,64–2,44)	

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall, mITT=modifizierte Intention-to-treat-Analyse, OR=Odds Ratio, TNF α =Tumornekrosefaktor- α

Klinische Effektivität

- In der mITT-Analyse war die **Ansprechrate** mit Vedolizumab nach 1 Jahr signifikant höher als mit anti-TNF α (61,7 % vs. 40,3 %; OR 2,39 [95 %-KI 1,39–4,10]) (→ **Tabelle 1**).
- Auch die **klinische Remissionsrate** bzw. die **Rate steroidfreier Remissionen** waren in der mITT mit Vedolizumab tendenziell höher als mit anti-TNF α (→ **Tabelle 1**).
- In der Per-Protocol-Analyse war die 1-Jahres-Effektivität von Vedolizumab ebenfalls numerisch höher als die von anti-TNF α , doch der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (→ **Tabelle 1**).

Lebensqualität

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine signifikante Zunahme des EQ-VAS beobachtet. Nach Ausschluss der umgestellten Patienten war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Fazit

Die höhere Therapiersistenz und die bessere Effektivität von Vedolizumab gegenüber TNF α -Antagonisten sowie die vergleichbare Besserung der Lebensqualität legen es nach Ansicht der Autoren nahe, Vedolizumab als Firstline-Biologikum bei der Colitis ulcerosa einzusetzen.

Morbus Crohn

Einfluss von Vedolizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und 1-Jahres-Effektivität im Vergleich mit einer anti-TNF α -Therapie bei Biologika-naiven Patienten mit Morbus Crohn. Ergebnisse der VEDO_{IBD}-Studie mit Propensity-Score-Matching

di Giuseppe R, Plachta-Danielzik S, Bokemeyer B, Efken P, Mohl W, Hoffstadt M, Krause T, Schweitzer A, Schnoy E, Atreya R, Teich N, Trentmann L, Eehalt R, Franzenburg S, Hartmann P, Schreiber S

Einleitung

Anhand der Daten des VEDO_{IBD}-Registers, in das Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen aus 45 spezialisierten deutschen Behandlungszentren eingestellt werden, analysierten die Autoren die Effektivität von Vedolizumab im Vergleich mit TNF α Antagonisten als Firstline-Biologika in der Behandlung des Morbus Crohn unter „Real-World“-Bedingungen. Zielgrößen der Untersuchung waren die Therapiepersistenz, die klinische Effektivität der Therapie und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Patienten und Methoden

- Von den insgesamt 1200 Patienten, die zwischen 2017 und 2020 prospektiv im Register eingeschlossen wurden, bildeten **294 Biologika-naive Patienten mit Morbus Crohn**, bei denen eine Therapie mit Vedolizumab oder einem TNF α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) neu begonnen wurde, die Basis für die vorliegende Untersuchung.
- Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde die **Therapiepersistenz** von Therapiebeginn bis Woche 52 ausgewertet. **Effektivitätspunkt** war das Erreichen einer klinischen Remission (Harvey Bradshaw Index [HBI] ≤ 4) in Woche 52.

- Die Auswertung erfolgte auf der Basis einer modifizierten Intention-to-treat-Analyse (mITT), in der die Umstellung auf ein anderes Medikament als Therapieversagen gewertet wurde. Die Effektivität wurde mittels logistischer Regressionsanalyse mit Gewichtung nach dem Propensity Score berechnet und die Ergebnisse als Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) dargestellt.
- Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde durch Selbsteinschätzung der Patienten anhand der visuellen Analogskala **EQ-VAS** des EQ-5D ermittelt. Veränderungen der EQ-VAS zwischen Therapiebeginn und Woche 52 wurden anhand eines linearen Modells mit Propensity-Score-Gewichtung berechnet, wobei Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen eine Therapienumstellung erfolgt war.

Ergebnisse

Patientenpopulation

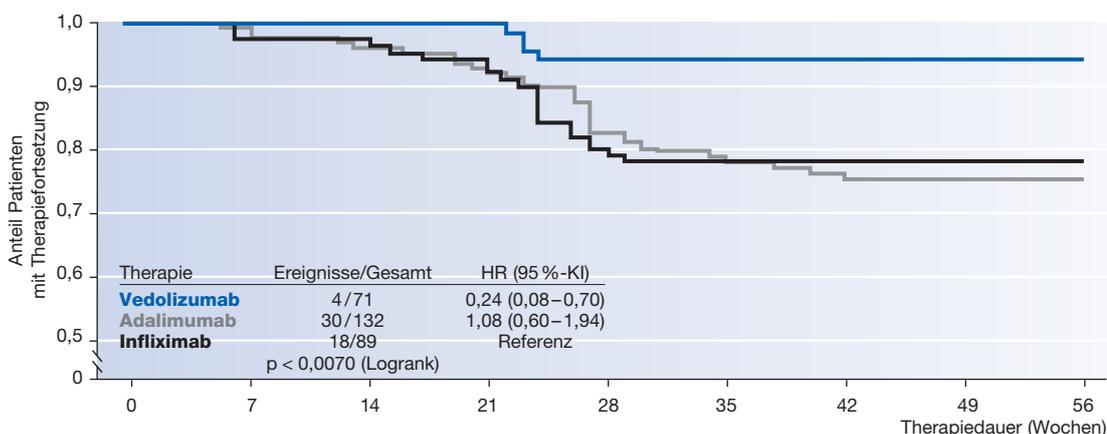
- Die Daten von 294 Biologika-naiven Patienten mit Morbus Crohn wurden ausgewertet.
 - 71 wurden mit Vedolizumab behandelt
 - 223 [221 in der Originalabbildung; *Anm. d. Redaktion*] erhielten einen TNF α -Antagonisten (59,6 % Adalimumab, 40,4 % Infliximab)

Therapiepersistenz

- Bis Woche 52 blieben in der Vedolizumab-Gruppe 94 % der Patienten unverändert bei dieser Therapie, hingegen 75 % der Adalimumab- und 78 % der Infliximab-Patienten ($p=0,007$) (→ **Abbildung 2**).

Effektivität

- In der mITT-Analyse betrug die **klinische Remissionsrate** mit Vedolizumab 76,1 % vs. 63,8 % mit einem TNF α -Antagonisten (→ **Tabelle 2**). Das Ergebnis war ähnlich, wenn Vedolizumab mit Infliximab verglichen wurde.



Abkürzungen: HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

Abbildung 2 Umstellung auf ein anderes Biologikum im Laufe einer Therapie mit Vedolizumab oder anti-TNF α bei Patienten mit Morbus Crohn

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von di Giuseppe et al., DDW 2022, Abstract Su1515

Tabelle 2 Effektivität der Therapie mit Vedolizumab bzw. anti-TNF α innerhalb des 1. Jahres bei Biologika-naiven Patienten mit Morbus Crohn in der Studie VEDO_{IBD} mITT-Analyse (Propensity-Score-Matching)

Endpunkt	Vedolizumab	anti-TNF α	Vedolizumab	anti-TNF α
	Gewichtet, %	Gewichtet, %	OR (95 %-KI)	
	n=71	n=223	n=71	n=223
Klinische Remissionsrate	76,1%	63,8%	1,80 (0,86–3,76); $p=0,116$	
	Vedolizumab	Adalimumab	Vedolizumab	Adalimumab
	n=71	n=133	n=71	n=133
Klinische Remissionsrate	76,3%	59,0%	2,24 (1,04–4,85); $p=0,040$	
	Vedolizumab	Infliximab	Vedolizumab	Infliximab
	n=71	n=90	n=71	n=90
Klinische Remissionsrate	79,3%	69,5%	1,68 (0,74–3,80); $p=0,210$	

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall, mITT=modifizierte Intention-to-treat-Analyse, OR=Odds Ratio, TNF α =Tumornekrosefaktor- α

Im direkten Vergleich war nur der Unterschied zwischen Vedolizumab und Adalimumab statistisch signifikant (76,3 % vs. 59,0 %; $p=0,04$).

- 91,7 % der Vedolizumab-Responder in Woche 14 blieben danach bis Woche 52 in klinischer Remission; dies war nur bei 66,1 % der anti-TNF α -Responder der Fall (OR 5,69 [95 %-KI 1,66-19,5]).

Lebensqualität

- Ein Jahr nach Behandlungsbeginn war die Zunahme der EQ-VAS mit Vedolizumab (+12,2 Punkte) numerisch höher als die Besserung in der anti-TNF α -Gesamtgruppe (+7,5 Punkte ($p=0,053$)). Im Vergleich von Vedolizumab mit Infliximab war der Unterschied zugunsten von Vedolizumab signifikant (+13,9 vs. +6,1 Punkte; $p=0,003$), nicht aber im Vergleich von Vedolizumab mit Adalimumab.

Fazit

- Diese Real-World-Studie ergab vor allem auf Basis der Responder in Woche 14 für Vedolizumab eine höhere klinische Remissionsrate als mit einem TNF α -Antagonisten.
- Die höhere Therapiepersistenz und die Steigerung der Lebensqualität unter Behandlung mit Vedolizumab könnte ein Hinweis auf die bessere Verträglichkeit dieses Therapeutikums sein, was wiederum dessen höhere Effektivität erklären könnte.
- Nach Ansicht der Autoren könnte daher Vedolizumab eine sinnvolle Option für die Firstline-Biologika-Therapie des Morbus Crohn sein.

Chronische Pouchitis

Intravenös verabreichtes Vedolizumab zeigt bei chronischer Pouchitis Wirksamkeit bei mehreren Therapieendpunkten: Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten EARNEST-Studie

Travis S, Silverberg MS, Danese S, Gionchetti P, Löwenberg M, Jairath V, Feagan BG, Bressler B, Lindner D, Escher A, Jones S, Shen B

Einleitung

Die Pouchitis ist eine häufige Komplikation der ileopouchanal Anastomose (IPAA), die im Rahmen einer restaurativen Proktokolektomie bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa vorgenommen wird. Vedolizumab ist zugelassen bei chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis nach IPAA-Anlage zur Behandlung einer Colitis ulcerosa. In dem auf der ECCO 2022 vorgestellten Abstract werden die Ergebnisse einer multizentrischen Studie vorgestellt, in der Vedolizumab i. v. bei Patienten mit Colitis ulcerosa und chronischer Pouchitis nach IPAA eingesetzt wurde.

Patienten und Methoden

- EARNEST war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-IV-Therapiestudie mit Vedolizumab bei erwachsenen Patienten (Alter 18–80 Jahre) mit Colitis ulcerosa, bei denen sich nach Proktokolektomie mit IPAA eine chronische Pouchitis entwickelt hatte.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert:
 - Vedolizumab 300 mg i. v. an Tag 1 in Woche 0, 2, 6, 14, 22 und 30, zusammen mit Ciprofloxacin in den ersten 4 Wochen
 - Placebo + Ciprofloxacin nach dem gleichen Verabreichungsschema

- Primärer Endpunkt war eine Remission gemäß dem modifizierten Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) in Woche 14. Darüber hinaus wurden in Woche 14 und 34 sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit auf Basis des mPDAI/PDAI sowie explorativ endoskopische Endpunkte ausgewertet. Während der gesamten Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst.

Ergebnisse

Patientenpopulation

- Insgesamt wurden 102 Patienten (51 pro Arm) behandelt. Das Durchschnittsalter in den beiden Gruppen war ähnlich (40,8 Jahre in der Vedolizumab-Gruppe, 42,9 Jahre in der Placebo-Gruppe).

Wirksamkeit

- Die Rate einer **mPDAI-Remission**, in deren Definition klinische Symptome und endoskopische Parameter eingehen, betrug **in Woche 14** mit Vedolizumab 31,4 % (n=16/51), mit Placebo 9,8 % (n=5/51). Dieser Unterschied war mit p=0,013 signifikant (➔ **Abbildung 3**).
- Signifikante Unterschiede zugunsten von Vedolizumab gab es auch bei der **mPDAI-Remission in Woche 34**, dem **mPDAI-Ansprechen** in Woche 14 und Woche 34 und einer **PDAI-Remission** – in deren Definition klinische Symptome sowie endoskopische

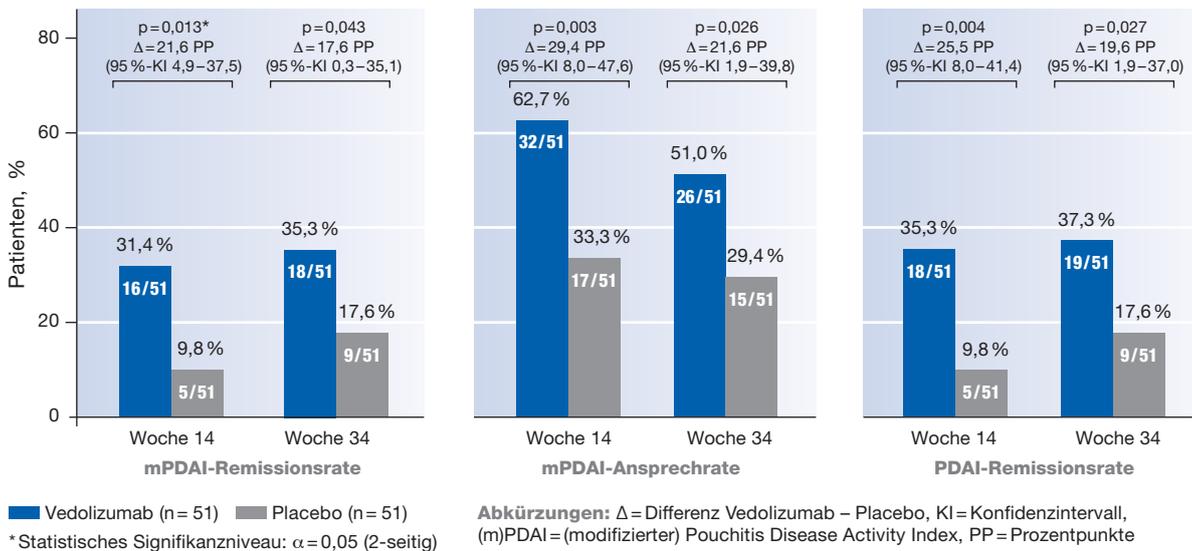


Abbildung 3 Ergebnisse der EARNEST-Studie für die Endpunkte mPDAI und PDAI

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Travis et al., ECCO 2022, Abstract OP04

und histologische Parameter eingehen – in Woche 14 und Woche 34 (→ **Abbildung 3**).

- Die Rate einer **anhaltenden Remission** (definiert als Remission in Woche 14 und Woche 34) war mit Vedolizumab ebenfalls höher als mit Placebo:
 - auf Basis des **mPDAI**: 27,5 % (n= 14/51) vs. 5,9 % (n= 3/51) entsprechend einer Differenz von 21,6 Prozentpunkten (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 6,5–37,0) als auch
 - auf Basis des **PDAI**: 31,4 % (n= 16/51) vs. 7,8 % (n= 4/51) entsprechend einer Differenz von 23,5 Prozentpunkten (95 %-KI 8,0–38,8)
- Die endoskopische Untersuchung ergab in der Vedolizumab-Gruppe in Woche 14 und Woche 34 eine deutlichere **Reduktion der Zahl von Ulzera** gegenüber dem Ausgangsbefund zu Studienbeginn als in der Placebo-Gruppe (→ **Abbildung 4**).

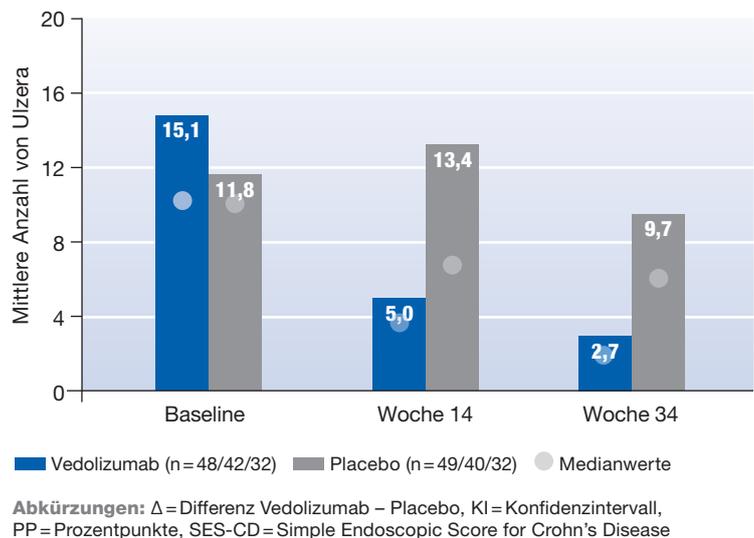
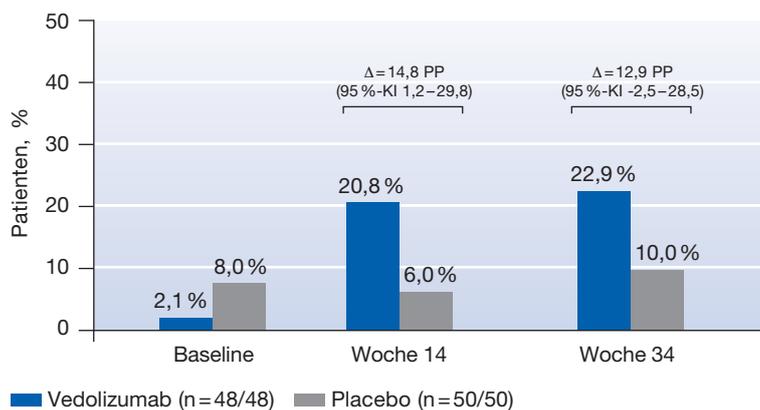


Abbildung 4 Ergebnisse der EARNEST-Studie für den endoskopischen Endpunkt „Gesamtzahl der Ulzera“

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Travis et al., ECCO 2022, Abstract OP04



Abkürzungen: Δ = Differenz Vedolizumab – Placebo, KI = Konfidenzintervall, PP = Prozentpunkte, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Abbildung 5 Ergebnisse der EARNEST-Studie für den endoskopischen Endpunkt „SES-CD-Remissionsrate“

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Travis et al., ECCO 2022, Abstract OP04

Tabelle 3 Unerwünschte Ereignisse (UE) in der Sicherheitspopulation der Studie EARNEST

UE, n (%)	Vedolizumab	Placebo
Irgendein UE*	47 (92,2)	44 (86,3)
UE bei ≥ 10 % der Patienten		
Pouchitis	24 (47,1)	20 (39,2)
Arthralgie	7 (13,7)	9 (17,6)
Kopfschmerzen	10 (19,6)	3 (5,9)
Nasopharyngitis	6 (11,8 %)	6 (11,8)
Therapiebezogene UE	12 (23,5)	11 (21,6)
UE mit der Folge eines Therapieabbruchs	1 (2,0)	5 (9,8)
Irgendein SUE**	3 (5,9)	4 (7,8)
Therapiebezogene SUE	0	1 (2,0)
SUE mit der Folge eines Therapieabbruchs	0	0
Todesfälle	0	0

*Die UE waren mehrheitlich von moderatem Schweregrad

**Abdominale Schmerzen (n=1 mit Placebo), Pouchitis (n=2 mit Vedolizumab, n=1 mit Placebo), intestinale Obstruktion (n=1 mit Placebo), Gastroenteritis (n=1 mit Vedolizumab) und Basaliom (n=1 mit Placebo)

Abkürzung: SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Zudem war in der Vedolizumab-Gruppe der Anteil von Patienten mit einer Remission auf Basis des endoskopischen Scores SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) höher als in der Placebo-Gruppe (→ **Abbildung 5**).

Verträglichkeit

- Bezüglich der Häufigkeit von UE gab es zwischen der Vedolizumab- und der Placebo-Gruppe keine konsistenten Unterschiede (→ **Tabelle 3**). Neue Sicherheitssignale wurden nicht identifiziert.

Fazit

- EARNEST ist die erste und größte randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten mit Colitis ulcerosa, in der bei chronischer Pouchitis nach IPAA unter einer Biologika-Therapie mit Vedolizumab signifikante Besserungen bei einer Reihe verschiedener Endpunkte erzielt wurden.
- Die Therapieerfolge mit Vedolizumab gegenüber Placebo waren über das gesamte klinische, endoskopische und histologische Befundspektrum konsistent. Verträglichkeit und Sicherheit von Vedolizumab entsprachen dem Stand der Erfahrung.

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung des Abstracts von Travis S et al., Vedolizumab intravenous is effective across multiple treatment targets in chronic pouchitis: Results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EARNEST trial. ECCO 2022, Abstract OP04

Colitis ulcerosa

Frühe Modifizierung der Entzündungsaktivität unter Behandlung mit Vedolizumab oder Adalimumab war in der Studie VARSITY prädiktiv für einen langfristigen Therapieerfolg bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Schreiber S, Galinsky K, Aubrecht J, Juarez J, Agboton C, Loftus Jr EV, Danese S

Einleitung

In der klinischen Versorgungspraxis von Patienten mit Colitis ulcerosa haben Biomarker einer Entzündung einen hohen Stellenwert. Anhand von Daten der Studie VARSITY wurde in der vorliegenden Untersuchung der Nutzen der Biomarker fäkales Calprotectin (FCP), C-reaktives Protein (CRP) und Albumin als Einzelparameter und in Kombination zur Vorhersage des Erfolgs einer Therapie mit Vedolizumab oder Adalimumab ausgewertet. Endpunkte des Behandlungserfolgs waren das Erreichen einer klinischen Remission oder einer Krankheitskontrolle (ein zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus klinischen, endoskopischen und histologischen Parametern der Krankheitsaktivität).

Patienten und Methoden

- VARSITY war eine randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie mit Doppel-Dummy-Design und aktiver Kontrollgruppe.
- Studienteilnehmer waren erwachsene Patienten (Alter 18–85 Jahre) mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa. Sie wurden wie folgt randomisiert:
 - Vedolizumab 300 mg i.v. in Woche 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 und 46 oder
 - Adalimumab 40 mg s.c. (160 mg in Woche 1, 80 mg in Woche 2 und anschließend 40 mg alle 2 Wochen bis Woche 50).

- Die vorliegende Post-hoc-Analyse basierte auf den Daten von 769 Patienten. Ermittelt wurde die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen folgender Endpunkte:
 - klinische Remission (Mayo-Gesamtscore ≤ 2 und kein Subscore > 1)
 - Krankheitskontrolle (Patient-reported outcome-2 [PRO2, Mayo-Subscores zur Stuhlfrequenz und rektalen Blutungen]; endoskopischer Mayo-Subscore ≤ 1 [endoskopische Verbesserung] und Robarts Histopathology Index < 5 [keine histologische Krankheitsaktivität])
- Der prädiktive Wert dieser Endpunkte wurde in Woche 52 auf Basis ihrer Ausgangswerte und der Werte in Woche 14 ermittelt, wobei nach der Höhe der Biomarker (Hochrisiko vs. Niedrigrisiko) differenziert wurde (Hochrisiko-FCP $\geq 100 \mu\text{g/g}$, Hochrisiko-CRP $\geq 5 \text{ mg/l}$, Hochrisiko-Albumin $< 45 \text{ g/l}$), außerdem nach einer zusammengesetzten Hochrisikokonstellation (Hochrisiko-CRP und -FCP), genannt „Entzündungslast“ (inflammatory burden, IB).

Ergebnisse

Wirksamkeit

- **FCP in Woche 14** der Therapie mit Vedolizumab bzw. Adalimumab zeigte den höchsten prädiktiven Wert für das Erreichen einer klinischen Remission in Woche 52.

Tabelle 4 Prädiktiver Wert verschiedener Biomarker in Woche 14 einer Behandlung mit Vedolizumab oder Adalimumab zur Vorhersage einer klinischen Remission in Woche 52

Biomarker-Schwellenwert	Behandlung	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
FCP < 100 µg/g	Vedolizumab	76 %	65 %
	Adalimumab	70 %	67 %
CRP < 5 mg/l	Vedolizumab	56 %	75 %
	Adalimumab	45 %	73 %
Albumin ≥ 45 g/l	Vedolizumab	57 %	64 %
	Adalimumab	47 %	66 %
FCP < 100 µg/g und CRP < 5 mg/l	Vedolizumab	57 %	84 %
	Adalimumab	46 %	79 %
FCP < 100 µg/g und Albumin ≥ 45 g/l	Vedolizumab	58 %	72 %
	Adalimumab	50 %	70 %

- FCP in Woche 14 war auch prädiktiv für das Erreichen des Endpunktes Krankheitskontrolle.
- Für mit Vedolizumab behandelte Patienten mit **Niedrigrisiko-FCP** (< 100 µg/g) in Woche 14 bestand eine Chance von 76 %, in Woche 52 eine klinische Remission zu erreichen, für Patienten mit **Hochrisiko-FCP** nur von 35 %. Entsprechend betrug die Wahrscheinlichkeit für mit Adalimumab behandelte Patienten 70 % vs. 33 %.
- Für mit Vedolizumab behandelte Patienten mit **hoher Entzündungslast** (Hochrisikokonstellation von FCP und CRP) in Woche 14 bestand nur eine Chance von 16 %, in Woche 52 eine klinische Remission zu erreichen, bei **niedriger Entzündungslast** in Woche 14 aber von 57 %. Die Risikodifferenz betrug bei diesem zusammengesetzten Biomarker 42 Prozentpunkte (→ **Tabelle 4**).

Fazit

Die gemeinsame Auswertung von CRP und FCP als zusammengesetzter Biomarker für die Entzündungslast in Woche 14 nach Behandlungsbeginn kann ein nützlicher Prädiktor zur Identifizierung von Patienten mit Colitis ulcerosa sein, die wahrscheinlich einen signifikanten langfristigen Nutzen, einschließlich Remission und Krankheitskontrolle, aus einer Vedolizumab- oder Adalimumabtherapie ziehen können.

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Ustekinumab und Vedolizumab zur Behandlung extraintestinaler Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Livne-Margolin M, Ling D, Attia Konyo S, Haj O, Abitbol CM, Ben-Horin S, Kopylov U

Einleitung

Bei fast der Hälfte der Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) kommt es zu extraintestinalen Manifestationen (EIM). Diese gehen für die Betroffenen mit einer erheblichen Morbidität und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Der Interleukin-Blocker Ustekinumab und der Integrin-Antagonist Vedolizumab sind effektive Therapeutika bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, aber zu ihrer Effektivität bei EIM liegen nur wenige Daten vor. In der vorliegenden Studie wurde daher die Effektivität der beiden Wirkstoffe bei CED-assoziierten EIM verglichen.

Patienten und Methoden

- In dieser monozentrischen Studie wurden CED-Patienten ausgewertet, die zwischen 2015 und 2021 an der Gastroenterologischen Klinik des Sheba Medical Centers in Tel HaShomer, Israel, behandelt wurden und bei denen zu Behandlungsbeginn eine aktive EIM vorlag.
- Der Behandlungsverlauf wurde für die Dauer von bis zu 52 Wochen ausgewertet.

Ergebnisse

Patientenpopulation

- 112 Patienten nahmen an der Studie teil; der Anteil von Frauen betrug 55 %.
 - 53 Patienten (47 %) wurden mit Ustekinumab und 59 (53 %) mit Vedolizumab behandelt.
 - 99 Patienten (88 %) hatten einen Morbus Crohn (52 % mit Befall des Dünndarms, 29 % mit Dünn- und Dickdarmbeteiligung).
 - 24 Patienten (21 %) waren anti-TNF α -naiv.
 - Häufigste EIM war eine Arthralgie (95 von 112 Patienten, 84 %).
- Die mit Ustekinumab behandelten Patienten waren häufiger mit einem TNF α -Antagonisten vorbehandelt worden als die mit Vedolizumab behandelten Patienten (51/53 [96 %] vs. 34/59 [58 %]; $p < 0,0001$).
- In der Ustekinumab-Gruppe befand sich ein Patient (2 %) mit Colitis ulcerosa, in der Vedolizumab-Gruppe waren es 12 Patienten (20 %).

Effektivität

- Ein [klinisches Ansprechen in Woche 52](#) wurde mit Ustekinumab bei 42 % (20/47) der Patienten erreicht, mit Vedolizumab bei 25 % (13/52) der Patienten; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,08$).
- Auch zu früheren Zeitpunkten ([Woche 6](#), [14 und 26](#)) gab es bezüglich der Effektivität bei EIM keine signifikanten Unterschiede zwischen Ustekinumab und Vedolizumab (23 % vs. 30 % [$p=0,8$]; 25 % vs. 31 % [$p=0,6$]; 34 % vs. 30 % [$p=0,8$]).
- Für spezifische EIM gab es ebenfalls keine Effektivitätsunterschiede zwischen Ustekinumab und Vedolizumab.

Fazit

In dieser retrospektiven Studie war in einem „Real-World“-Setting im Laufe eines Beobachtungszeitraums von bis zu 52 Wochen kein Unterschied in der Effektivität von Ustekinumab und Vedolizumab bei der Therapie CED-assoziiierter EIM zu finden.

Morbus Crohn

Endoskopische und klinische Remissionsraten mit Vedolizumab bei Morbus Crohn im frühen Stadium höher als im späten Stadium: Ergebnisse der Studie LOVE-CD (Low Countries Vedolizumab in CD study)

D'Haens GR, Bossuyt P, Baert F, Molnár T, van Moerkercke W, Clasquin E, Lowenberg M, Mostafavi N, Peeters H, Lambrecht G, Hoentjen F, Vermeire S

Einleitung

Vedolizumab ist eine effektive Therapie zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Remission bei Morbus Crohn. Prospektive Daten zur Effektivität von Vedolizumab im Frühstadium eines Morbus Crohn fehlten aber bisher. In der vorliegenden Studie wurde daher die Effektivität von Vedolizumab im frühen und späten Stadium eines Morbus Crohn miteinander verglichen.

Patienten und Methoden

- Unter Beteiligung belgischer, niederländischer und ungarischer Zentren wurde eine prospektive, offene Studie mit Vedolizumab an Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn (CDAI > 220 und endoskopischer Nachweis von Ulzera) durchgeführt.
- Verglichen wurden zwei Patientengruppen:
 - **Morbus Crohn im frühen Stadium:** Diagnosestellung vor weniger als 2 Jahren und Behandlung ausschließlich mit Kortikosteroiden und Immunmodulatoren.
 - **Morbus Crohn im späten Stadium:** Diagnosestellung vor mehr als 2 Jahren und Vorbehandlung mit Immunmodulatoren und/oder TNF α -Antagonisten zusätzlich zu Kortikosteroiden.
- Die Patienten wurden mit 300 mg Vedolizumab in Woche 0, 2 und 6 und anschließend alle 8 Wochen für die Dauer von 52 Wochen behandelt. War in Woche 10 kein klinisches Ansprechen (Abnahme des CDAI um > 70 Punkte) erreicht, wurde zu diesem Zeitpunkt eine zusätzliche Infusion verabreicht. Die Kortikosteroid-Dosis musste bis Woche 26 reduziert werden.
- Endoskopische Untersuchungen wurden in Woche 0, 26 und 52 durchgeführt und per Video aufgezeichnet.
- **Primärer Endpunkt** der Studie war das Erreichen einer steroidfreien und endoskopischen Remission (CDAI < 150 und SES-CD \leq 3). **Sekundäre Endpunkte** waren eine endoskopische Remission mit SES-CD = 0 und eine endoskopische Remission mit SES-CD \leq 3.
- Die folgenden Ergebnisse sind die einer klinischen und endoskopischen Zwischenauswertung in Woche 26 oder nach früher Beendigung der Studie. Alle endoskopischen Videoaufzeichnungen wurden von zwei Gutachtern, die bezüglich der Patientenzuordnung, dem Zeitpunkt der Untersuchung und der Behandlungsgruppe verblindet waren, zentral ausgewertet.

Tabelle 5 Baseline-Charakteristika der Patienten

	Früher Morbus Crohn (n=47)	Später Morbus Crohn (n= 110)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	20 (42,6 %)	44 (40,0 %)
Weiblich	27 (57,4 %)	66 (60,0 %)
Rauchgewohnheiten, n (%)		
Nichtraucher	23 (48,9 %)	40 (36,4 %)
Aktiver Raucher	8 (17,0 %)	36 (32,7 %)
Exraucher	16 (34,0 %)	34 (30,9 %)
Alter, Median (Bereich)	29,0 (18,0–74,0)	35,5 (18,0–72,0)
CDAI, Median (Bereich)	252 (220–421)	257 (220–449)
SES-CD, Median (Bereich)	9 (3–25)	11 (3–30)
CRP, mg/l, Median (Bereich)	8,3 (0,3–50,0)	6,8 (0,3–154,0)
Begleitende Kortikosteroide, n (%)		
Prednison	5 (10,6 %)	16 (14,5 %)
Budesonid	13 (27,7 %)	19 (17,3 %)
Sonstige	3 (6,4 %)	4 (3,6 %)
Begleitende Immunmodulatoren, n (%)		
Ja	7 (14,9 %)	22 (20 %)
Nein	40 (85,1 %)	87 (79,1 %)

Ergebnisse

Patientenpopulation

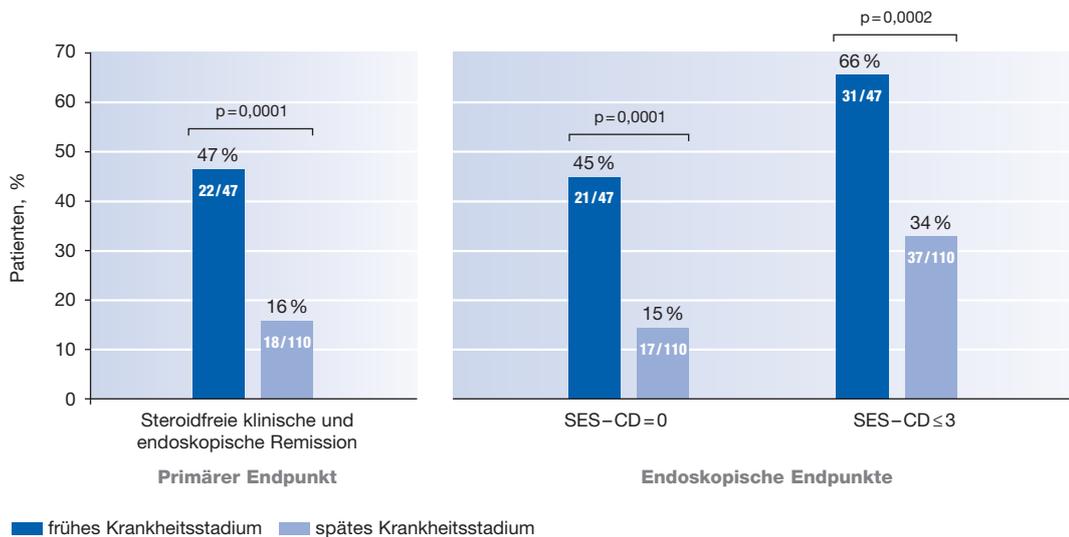
- Die Intention-to-treat-(ITT-)Population bestand aus 47 Patienten im frühen und 110 Patienten im späten Krankheitsstadium. Die Baseline-Charakteristika beider Patientenkollektive waren abgesehen von der Krankheitsdauer vergleichbar (→ **Tabelle 5**). 9 Patienten (19 %) in der frühen und 27 Patienten (25 %) in der späten Krankheitsgruppe beendeten die Studie vor Woche 26.

Effektivität

- In **Woche 26** (oder frühzeitigem Studienende) wurden der **primäre Endpunkt** (steroidfreie klinische + endoskopische Remission) und die rein endoskopischen Endpunkte eines **SES-CD=0** und eines **SES-CD ≤3** bei Patienten im frühen Krankheitsstadium signifikant häufiger erreicht als bei Patienten im späten Krankheitsstadium (→ **Abbildung 6**).

Sicherheit und Verträglichkeit

- Vedolizumab war gut verträglich, es gab keine neuen Sicherheitssignale. Ein Patient mit einem Lymphom, der zusätzlich mit Thiopurinen behandelt wurde, verstarb während der Studie.



Abkürzung: SES-CD=Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Abbildung 6 Ergebnisse der klinischen und endoskopischen Zwischenauswertung der Studie LOVE-CD in Woche 26

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von d'Haens et al., UEGW 2022, Abstract OP130

Fazit

In dieser prospektiven Studie an Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn führte Vedolizumab in einem frühen Stadium (Krankheitsdauer <2 Jahre) zu signifikant höheren steroidfreien klinisch-endoskopischen und endoskopischen Remissionen als bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als 2 Jahren.

Entyvio® 300 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Wirkstoff: Vedolizumab **Zusammensetzung:** *Entyvio 300 mg, Pulver:* Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab; nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. *Sonstige Bestandteile:* L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. *Entyvio 108 mg Injektionslösung (subkutan):* Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml. *Sonstige Bestandteile:* Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Colitis ulcerosa:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Morbus Crohn:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Pouchitis* (nur Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). **Nebenwirkungen:** (Sofern keine gegenteiligen Angaben gemacht werden, basiert die Häufigkeit auf Daten aus klinischen Studien mit intravenöser Verabreichung.) *Sehr häufig:* Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie; *Häufig:* Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Parästhesie, Hypertonie, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten, anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden, rektale Blutungen*, Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Infusionsbedingte Reaktion* (Asthenie und Brustkorbbeschwerden); zusätzlich für die subkutane Anwendung (Fertigspritze/Fertigpen): Reaktionen an der Injektionsstelle; *Gelegentlich:* Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Herpes Zoster, Follikulitis, Reizungen an der Infusionsstelle (einschl.: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl; *Sehr selten:* Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, verschwommenes Sehen. *Nicht bekannt:* Interstitielle Lungenerkrankung. *Berichtet bei Pouchitis **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark **Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfoEMEA@takeda.com. **Stand der Information:** Januar 2022

Premium Selection

Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG
Seeshaupter Straße 85
82541 Münsing am Starnberger See
Germany
Tel.: +49(0)8801-913149-0
Fax: +49(0)8801-913149-3