

Vedolizumab (Entyvio®)

Präzisionsmedizin für bessere Resultate bei CED

Die United European Gastroenterology Week (UEGW) fand heuer wieder in Wien und online statt und war das Veranstaltungshighlight des Jahres für viele Gastroenterolog:innen. Ein Satellitensymposium beschäftigte sich mit Präzisionsmedizin bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und besonders mit der Frage, wie die wissenschaftlichen Fortschritte in die klinische Praxis übersetzt werden können. Die Wahl der richtigen Therapie zum richtigen Zeitpunkt ist dafür entscheidend. Redaktion: Markus Plank, MSc

Die ersten Referenten des Symposiums, Prof. Dr. Shomron Ben-Horin, Institut für Gastroenterologie, Sheba Medical Center, Universität Tel Aviv, und Prof. Dr. Laurent Peyrin-Biroulet, PhD, Department für Gastroenterologie, Universitätsklinikum Nancy, besprachen die Rolle der Immunologie in der Präzisionsmedizin und mögliche Targets, die den natürlichen Krankheitsverlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) beeinflussen können. Sie stellten präzisionsmedizinische Anwendungen vor, mit denen es gelungen ist, nicht nur wissenschaftliche Fortschritte zu erreichen, sondern auch die klinische Praxis zu verändern. Außerdem diskutierten sie, wie Präzisionsmedizin helfen kann, die Leitlinien zur Krankheitsmodifikation zu implementieren, um die Krankheitskontrolle und das Management der verschiedenen Stadien von Morbus Crohn (MC) zu verbessern.

Biologikatherapie bei CED

Im Vortrag von Prof. Dr. Stefan Schreiber, Institut für Klinische Molekularbiologie, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, ging es anschließend um die möglichen Vorteile von Präzisionsmedizin im klinischen Alltag. Ein präzisionsmedizinischer Ansatz, der die genetischen, biologischen, klinischen und umweltbedingten Merkmale des Morbus Crohn berücksichtigt, erleichtert die Vorhersage des wahrscheinlichen Krankheitsverlaufs und der optimalen Behandlungsmethode.^{1, 2} Dazu ist es notwendig, Patient:innen mit einem niedrigen Risiko für schnelle Progression und Komplikationen von solchen mit einem hohen Risiko unterscheiden zu können, da ein früher Einsatz von sogenannten „advanced therapies“ in der Lage ist, die Inflammation zu behandeln. Damit können spätere Komplikationen verhindert und die klinischen Resultate verbessert werden.³

Anti-Integrin- vs. Anti-TNF-Therapie: Bei CED werden zuerst konventionelle Therapeutika wie Aminosalicylate, orale Immunmodulatoren und Kortikosteroide verwendet. Wenn diese versagen, können Januskinase-Inhibitoren (JAKi), Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren und Biologika wie Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Inhibitoren (z. B. Adalimumab), Interleukin-12- und/oder -23-Antagonisten oder Integrin-Antagonisten eingesetzt werden. Vedolizumab ist

ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf aktivierten T-Lymphozyten bindet und so die Entzündung spezifisch im Darm hemmt.⁴ Die VARSITY-Studie war eine kontrollierte, randomisierte, direkte Vergleichsstudie zwischen Adalimumab und Vedolizumab bei Patient:innen mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa (CU). Unter intravenöser Vedolizumab-Therapie erreichten nach 52 Wochen signifikant mehr Patient:innen eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score ≤ 2 und kein individueller Subscore > 1) als unter subkutaner Adalimumab-Therapie (31,3 % vs. 22,5 %; 95%-KI 2,5–15,0; $p = 0,006$). Auch das Erreichen eines klinischen Ansprechens (definiert als Reduktion des partiellen Mayo-Scores um ≥ 2 Punkte und um ≥ 25 % vom Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Abnahme des Subscores für rektale Blutungen von mindestens 1 Punkt oder einem absoluten Subscore von 0 oder 1) wurde untersucht. Vedolizumab zeigt eine mit Adalimumab vergleichbare Geschwindigkeit im klinischen Ansprechen zu Woche 2 und 6. Ab Woche 14 zeigt Vedolizumab signifikant höhere Raten im klinischen Ansprechen; diese signifikante Überlegenheit wird bis Woche 52 gehalten (**Abb. 1**). Beim sekundären Endpunkt Mukosaheilung war Vedolizumab gegenüber Adalimumab ebenfalls signifikant überlegen, während bei der kortikosteroidfreien Remission kein signifikanter Unterschied zu beobachten war.⁵

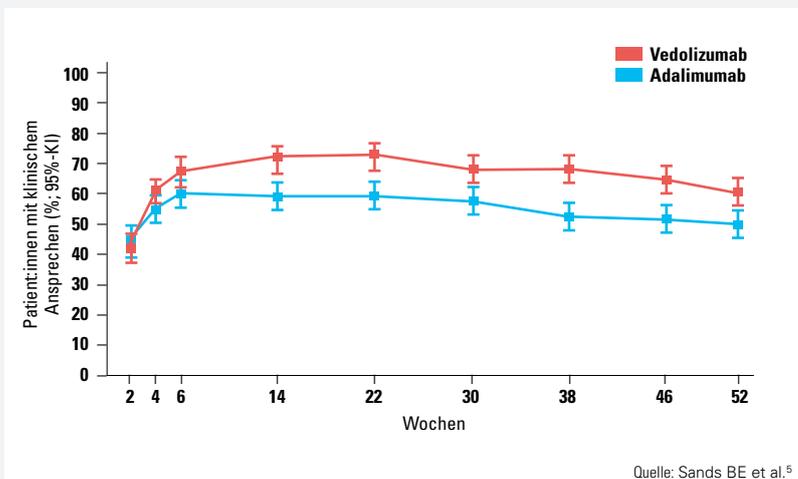
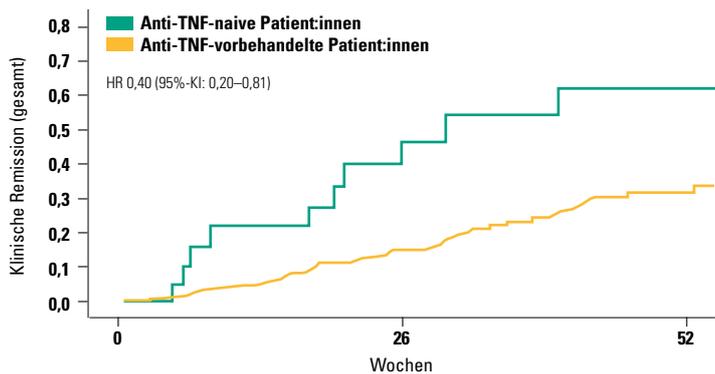


Abb. 1: Colitis ulcerosa – Varsity Studie: Klinisches Ansprechen von Baseline bis Behandlungswoche 52



Quelle: Dulai PS et al.⁸

Abb. 2: Anti-TNF-Status (vorbehandelt vs. naiv) als Prädiktor des Erreichens einer klinischen Remission unter Vedolizumab Erhaltungstherapie

Biomarker für den Therapieerfolg

Inflammatorische Biomarker zur prädiktiven Einschätzung des Therapieerfolgs wurden in einer rezent präsentierten Analyse von Colitis-ulcerosa-Patient:innen aus der VARSITY-Studie untersucht. Es zeigte sich, dass eine Konzentration von fäkalem Calprotectin (FCP) < 100 µg/g zu Behandlungswoche 14 sowohl unter Adalimumab- als auch unter Vedolizumab-Therapie mit dem Erreichen einer klinischen Remission in Woche 52 korreliert. Die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Remission in Woche 52 lag bei Patient:innen mit einem FCP < 100 µg/g in Woche 14 bei 76 % für Patient:innen, die mit Vedolizumab behandelt wurden, und bei 70 % für Patient:innen, die mit Adalimumab behandelt wurden. Dagegen erreichten Patient:innen mit einem FCP ≥ 100 µg/g in Woche 14 unter Vedolizumab bzw. Adalimumab nur zu 35 % bzw. 33 % eine klinische Remission in Woche 52.⁶

Einfluss von Vortherapien: Auch die bereits erfolgten Vortherapien sind ein prädiktiver Faktor für den möglichen Erfolg einer CU-Therapie. Da eine Krankheitskontrolle aus gleichzeitiger klinischer Remission sowie endoskopischer und histologischer Verbesserung sich zunehmend als Therapieziel herauskristallisiert, untersuchte eine weitere Post-hoc-Analyse der VARSITY-Studie das Erreichen der Krankheitskontrolle bei Anti-TNF-naiven und Anti-TNF-vorbehandelten Patient:innen. Unabhängig vom erhaltenen Wirkstoff konnten dabei Patient:innen, die noch nicht mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren, eine erreichte Krankheitskontrolle von Woche 14 bis Woche 52 eher beibehalten als Anti-TNF-vorbehandelte Patient:innen. Gleichzeitig konnten unter Vedolizumab mehr Anti-TNF-naive Patient:innen eine Krankheitskontrolle erreichen bzw. aufrechterhalten (18,7 % bzw. 16,8 %) als unter Adalimumab (11,2 % bzw. 10,0 %). Auch nach Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonisten

erreichten bzw. bewahrten mehr Vedolizumab-behandelte Patient:innen eine Krankheitskontrolle (13,8 % bzw. 9,2 %) als Adalimumab-behandelte Patient:innen (7,4 % bzw. 4,4 %).⁷

Dieser Effekt des verminderten Therapieerfolgs bei Anti-TNF-vorbehandelten Patient:innen wurde auch in einer retrospektiven Analyse von Daten des VICTORY-Konsortiums beobachtet, in der 91 % der Patient:innen bereits mit einem TNF-α-Antagonisten vorbehandelt waren. Der Grund für das Abbrechen der Anti-TNF-Therapie war in 22,5 % der Fälle ein primäres Nichtansprechen, in 15,4 % ein Verlust des Therapieansprechens ohne Optimierung in Form einer Dosisescalation oder Intervallveränderung, in 35,2 % ein Verlust des Ansprechens trotz Optimierung und in 26,9 % eine Therapieintoleranz. Unter Vedolizumab-Erhaltungstherapie erreichten 35 % der Patient:innen nach 12 Monaten eine klinische Remission. Wurden die beiden Gruppen jedoch getrennt betrachtet, zeigte sich, dass Patient:innen, die zuvor bereits mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, seltener eine klinische Remission erreichten als Patient:innen, bei denen dies nicht der Fall war (HR 0,40; 95%-KI 0,20–0,81) (**Abb. 2**).⁸

Erkrankungsdauer und Therapie: In einer weiteren Analyse des VICTORY-Konsortiums wurde unter anderem der Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Effektivität einer Vedolizumab- bzw. Anti-TNF-Therapie untersucht. Bei einer Erkrankungsdauer von ≤ 2 Jahren war das Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission unter Vedolizumab begünstigt (HR 7,12; 95%-KI 2,07–24,49), während bei einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren eine Therapie mit einem TNF-α-Antagonisten favorisiert war (HR 0,27; 95%-KI 0,11–0,66).⁹

Resümee

Präzisionsmedizin in der CED-Therapie erfordert die Bereitschaft, die gewählten Wirkstoffe bzw. den Wirkmechanismus bei Bedarf zu verändern. Verschiedene Studien zeigen, dass mit dem Integrin-Antagonisten Vedolizumab bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn er früh im Krankheitsverlauf und noch vor einer Anti-TNF-Therapie verabreicht wird. ■

Quelle: UEG Week 2022; Takeda-Firmensymposium, 9. 10. 2022

- Lamb CA et al., Gastroenterology 2022; 162:1525–42
- Seyed Tabib NS et al., Gut 2020; 69:1520–32
- Siegel CA et al., Aliment Pharmacol Ther 2016; 43:262–71
- Fachinformation Vedolizumab (Entyvio®); Stand Jänner 2022
- Sands BE et al., N Engl J Med 2019; 381:1215–26
- Schreiber S et al., Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue Supplement 1, January 2022, Pages i494–i495, <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijab232.674>
- Loftus EV et al., Am J Gastroenterol 2020; 115 (Suppl):S332–S333
- Dulai PS et al., Am J Gastroenterol 2016; 111:1147–55
- Bohm M et al., Aliment Pharmacol Ther 2020; 52:669–81