DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 64; Ausgabe 08 / 2024

Risankizumab versus Ustekinumab bei moderatem bis schwerem Schub eines Morbus Crohn

In der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) haben sich in den letzten Jahrzehnten viele neue Optionen aufgetan. Als wirklicher Durchbruch haben sich die „Tumor Necrosis Faktor“ (TNF)-Inhibitoren (anti-TNF-Therapie) erwiesen; sie gelten immer noch als Erstlinien-Therapie bei CED. Jedoch gibt es Patienten, die nicht oder unzureichend auf die anti-TNF-Therapie ansprechen oder inakzeptable Nebenwirkungen entwickeln [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7]. Bei diesen Patienten werden Wirkstoffe eingesetzt, die an unterschiedlichen Stellen der Entzündungskaskade angreifen. Leider werden Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe in Studien oft nicht mit einer anderen wirksamen Therapie verglichen, sondern mit Plazebo, ein Nachteil, den wir vielfach kritisiert haben [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14]. Jetzt wurde eine Studie publiziert, in der bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Schub eines Morbus Crohn Risankizumab (Skyrizi®) mit Ustekinumab (Stelara®) „Kopf-an-Kopf” verglichen wurde [15]. Beides sind humanisierte IgG1-monoklonale Antikörper (mAK) und für die Therapie des Morbus Crohn und der Psoriasis zugelassen. Ustekinumab bindet an die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 und blockiert dadurch die Entwicklung von Entzündungen. Risankizumab wirkt ähnlich wie Ustekinumab, bindet aber an eine andere Untereinheit des IL-23-Rezeptors, an die p19-Untereinheit (IL-23A). Einige Experten vermuten, dass die Blockade über Interleukin-23 p19 besser sein könnte, da die essentiellen protektiven Effekte der Typ1-T-Helferzellen intakt bleiben (s. Kommentar bei [16]).

Methodik: In diese multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase IIIb-Studie mit verblindeter Auswertung [15] wurden Patienten mit moderaten bis schweren Verläufen eingeschlossen, die keine ausreichende Wirkung auf eine anti-TNF-Therapie zeigten oder inakzeptable Nebenwirkungen hatten. Es konnten Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren eingeschlossen werden, wenn die Diagnose mit Schweregrad innerhalb von 3 Monaten zuvor gestellt worden war. Moderate bis schwere Verläufe waren definiert mit einem “Score” von 220 bis 450 im Crohn’s Disease Activity Index (CDAI; 0 bis 600; je höher die Zahl, desto stärker die Krankheitsaktivität). Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen; die eine erhielt Risankizumab, die andere Ustekinumab in üblicher Dosierung für 48 Wochen. Es wurden zwei sequenzielle Endpunkte festgelegt. Der erste Endpunkt war eine klinische Remission in Woche 24 (definiert als CDAI-Score < 150). Dieser Endpunkt wurde für eine Nicht-Unterlegenheit mit einer Grenze von 10% festgelegt. Der zweite Endpunkt wurde in Woche 48 gemessen und betraf die endoskopische Remission, definiert mittels eines “Scores” von ≤ 4 bzw. eine Abnahme von ≥ 2 Punkten vom Ausgangswert (Score von 0 bis 56; je höher die Zahl, desto stärker die Entzündungsaktivität). Dieser Endpunkt war für eine Überlegenheit von Risankizumab ausgelegt. Außerdem wurden Nebenwirkungen erfasst.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Ergebnisse: In der „Intention-to-treat“-Analyse für Effektivität konnten 230 von 255 (90,2%) der Patienten, die Risankizumab und 193 von 265 (72,8%), die Ustekinomab erhalten hatten, ausgewertet werden. Beide Endpunkte wurden erreicht: Risankizumab war Ustekinumab hinsichtlich der klinischen Remission in Woche 24 nicht unterlegen (58,6% vs. 39,5%; angepasster Unterschied: 18,4 Prozentpunkte; 95%-Konfidenzintervall = KI: 6,6-30,3) und gegenüber Ustekinumab hinsichtlich der endoskopischen Remission in Woche 48 überlegen (31,8% vs. 16,2%; angepasster Unterschied: 15,6 Prozentpunkte; KI: 8,4-22,9; $p < 0,001$). Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich. COVID-19 war das häufigste “adverse event” in beiden Gruppen. Als weiterer, nicht als primärer Endpunkt festgelegter aber klinisch bedeutsamer Unterschied ergab sich eine schnellere Glukokortikosteroid-freie Remission in der Risankizumab-Gruppe.

Fazit

Risankizumab ist Ustekinumab bei Patienten mit Morbus Crohn und moderaten bis schweren Verläufen hinsichtlich der klinischen Remission nicht unterlegen, aber hinsichtlich der endoskopischen Remission überlegen. Weitere „Kopf-an-Kopf“-Vergleiche sind wünschenswert, um Subgruppen von Patienten zu erfassen, die möglicherweise von dem einen oder anderen Ansatz besonders profitieren.

Literatur

1. Roda, G., et al.: Nat. Rev. Dis. Primers 2020, 6, 22. (Link zur Quelle)
2. Pouillon, L., et al.: Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020, 17, 365. (Link zur Quelle)
3. Atreya, R., et al.: Front. Med. (Lausanne) 2020, 7, 517. (Link zur Quelle)
4. Eder, P., et al.: Sci. Rep. 2015, 5, 10223. (Link zur Quelle)
5. Sochal, M., et al.: Pol. Arch. Intern. Med. 2020, 130, 910. (Link zur Quelle)
6. Stidham, R.W., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2014, 39, 1349. (Link zur Quelle)
7. Gisbert, J.P., und Chaparro, M.: J. Clin. Med. 2021, 10, 5318. (Link zur Quelle)
8. Singh, S., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2018, 48, 394. (Link zur Quelle)
9. Dubinsky, M., et al.: Adv. Ther. 2023, 40, 3896. (Link zur Quelle)
10. Barberio, B., et al.: Gut 2023, 72, 264. (Link zur Quelle)
11. Han, B., et al.: Int. J. Colorectal Dis. 2023, 38, 82. (Link zur Quelle)
12. Wu, G., et al.: Front. Pharmacol. 2021, 12, 655865. (Link zur Quelle)
13. Pugliese, D., et al.: J. Clin. Med. 2022, 11, 6717. (Link zur Quelle)
14. Ahuja, D., und Singh, S.: Curr. Opin. Gastroenterol. 2022, 38, 337. (Link zur Quelle)
15. Peyrin-Biroulet, L., et al. (SEQUENCE = Study Comparing Intravenous (IV)/Subcutaneous (SC) Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease): N. Engl. J. Med. 2024, 391, 213. (Link zur Quelle)
16. Abraham, C.: N. Engl. J. Med. 2024, 391, 275. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.