

Neuerungen in der CED-Therapie

Interleukin-12/23-Inhibitor jetzt auch für Colitis ulcerosa zugelassen

Ziele der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sind die klinische Remission, eventuell mit zusätzlicher mukosaler Heilung („deep remission“) bis hin zur histologischen Heilung. Damit erreichen viele Patienten einen deutlichen Rückgang ihrer Beschwerden und ein weitgehend normales Privat- und Berufsleben ohne Operationen und Krankenhausaufenthalte. Unter konventioneller Therapie blieben allerdings rund 25 % der Patienten unzufrieden mit der Krankheitskontrolle, erläuterte Prof. Dr. Andreas Stallmach, Jena. Außerdem sei ein hoher Anteil von Patienten mit nicht induzierter Steroiddauertherapie zu verzeichnen (über 42 % bei schwerer Colitis ulcerosa [CU]) [Selinger CP et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46:964–73].

Die Antikörpertherapien bieten weitere Chancen für Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie. Der monoklonale Antikörper Ustekinumab (Stelara®) ist jetzt außer für Morbus Crohn auch für CU zugelassen. Der Interleukin (IL)-12/23-Inhibitor wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa eingesetzt, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder Kontraindikationen dagegen aufweisen.

Hohe steroidfreie Remission

Ustekinumab hat im Phase-III-Studienprogramm UNIFI in der Induktionsstudie bei 961 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU schnelle und hohe Ansprechraten sowie ein konsistentes Sicher-

heitsprofil gezeigt, berichtete Prof. Dr. Andreas Lügering, niedergelassener Gastroenterologe in Münster/Werne.

Nach einmaliger intravenöser Gabe von Ustekinumab 130 mg beziehungsweise 6 mg/kg KG kam es in Woche 8 zu signifikant mehr klinischen Remissionen (Mayo Score ≤ 2) (15,6 % bzw. 15,5 %) im Vergleich zu Placebo (5,3 %, $p < 0,001$). 26,3 % respektive 27 % wiesen unter Ustekinumab eine endoskopische Heilung im Vergleich zu 13,8 % unter Placebo auf ($p < 0,001$). In der UNIFI-Erhaltungstudie zeigten unter Ustekinumab 90 mg s. c. alle acht oder alle zwölf Wochen in Woche 44 42 % respektive 37,8 % eine klinische Remission ohne zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden (steroidfreie Remission) [Sands BE et al., *NEJM* 2019, 381:1201–14].

Dagmar Jäger-Becker

Industriesymposium: „Möglichkeiten und Grenzen der Therapie von Colitis ulcerosa-Patienten“ anlässlich der 74. Jahrestagung der DGVS und 13. Herbsttagung der DGAV, in Wiesbaden am 3.10. 2019 (Janssen)

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Immuntherapie effektiv bei PD-L1-positiven Patienten

Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinom stellt sich aufgrund der schlechten Prognose in der Zweitlinientherapie die Frage nach einer sinnvollen Alternative zur Chemotherapie. Kürzlich wurde für zwei Anti-PD-1 Checkpoint-Inhibitoren bei PD-L1-positiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen.

Erster Durchbruch für die PD-1-Inhibition in dieser Entität

Den ersten Durchbruch für die PD-1-Inhibition in dieser Entität stellte die auf dem ASCO-GI 2019 präsentierte randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie KEYNOTE-181 dar, erklärte Prof. Dr. Markus Möhler, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz. Hierin wurde Pembrolizumab (Keytruda®) als Monotherapie (200 mg

alle drei Wochen) im Verhältnis 1 : 1 mit einer Chemotherapie in der Zweitlinie bei 628 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Speiseröhre oder Siewert Typ I-Adenokarzinom des ösophagoastralen Übergangs verglichen.

Pembrolizumab verlängert das Überleben

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), das bei allen Teilnehmern, solchen mit PD-L1-positiven Tumoren und einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 und solchen mit einem Plattenepithelkarzinom ausgewertet wurde. Der PD-1-Inhibitor erreichte signifikant den primären Endpunkt bei PD-L1-positiven Patienten mit einem CPS ≥ 10 : Gegenüber der Chemotherapie wurde mit einer Reduktion der Mortalität um 31 % ($p = 0,0074$) erstmals ein Überlebensvorteil für diese Patientengruppe nachgewie-

sen. Das mediane OS betrug unter Pembrolizumab 9,3 Monate verglichen mit 6,7 Monaten in der Chemotherapiegruppe (43 % versus 20 % beziehungsweise 26 % versus 11 % nach zwölf und 18 Monaten). Ein positiver Trend im OS zeigte sich auch in der Subgruppe mit Plattenepithelkarzinom, führte Möhler weiter aus [Kojima T et al. *ASCO-GI* 2019; Abstr. #2]. In Bezug auf die objektive Ansprechraten wurde bei PD-L1-positiven Patienten mit CPS ≥ 10 (21,5 % versus 6,1 %; $p = 0,0006$) wiederum ein signifikanter Vorteil für Pembrolizumab ermittelt [Shah MA et al. *ASCO* 2019; Abstr. #4010].

Angesichts eines im Vergleich vorteilhaften Sicherheitsprofils würden sich PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab nach Versagen einer Erstlinienbehandlung bei PD-L1-positiven Patienten mit CPS ≥ 10 laut Möhler als bevorzugte Zweitlinientherapie anbieten – die Zulassung stehe aber noch aus.

Dr. Michael Lohmann

Industriesymposium: „Immunonkologie – Ein Schlüssel zur Therapie gastrointestinaler Tumoren“, anlässlich der 74. Jahrestagung der DGVS und 13. Herbsttagung der DGAV, in Wiesbaden am 4.10. 2019 (MSD Sharp & Dohme)