

# Ustekinumab – eine Standortbestimmung

## Ustekinumab – Current position

### Autoren

**Britta Siegmund<sup>1</sup>, Christoph Högenauer<sup>2</sup>, Gottfried Novacek<sup>3</sup>, Wolfgang Petritsch<sup>2</sup>, Walter Reinisch<sup>3</sup>, Alain Schoepfer<sup>4</sup>, Stefan Schreiber<sup>5</sup>, Stephan Vavricka<sup>6</sup>, Bernd Bokemeyer<sup>7</sup>, für die IBD-Dach-Gruppe**

### Institute

- 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Germany
- 2 Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 3 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien, Österreich/Austria
- 4 Centre hospitalier universitaire vaudois, Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, Lausanne, Schweiz
- 5 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel
- 6 Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich, Schweiz
- 7 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

### Schlüsselwörter

chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Morbus Crohn, Biologika, Ustekinumab

### Key words

inflammatory bowel disease, Crohn's disease, biologicals, ustekinumab

eingereicht 25.03.2018

akzeptiert 01.07.2018

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0655-2425>

Z Gastroenterol

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0044-2771

### Korrespondenzadresse

Dr. Britta Siegmund

Medicine I, Charité, CBF, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

Tel.: ++49/30/84 45 40 39

[britta.siegmund@charite.de](mailto:britta.siegmund@charite.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Übersicht der IBD-Dach-Gruppe legt eine Übersicht zu Wirkmechanismus, klinischer Entwicklung, Zulassung, Wirksamkeit und Sicherheitsaspekten des neuen Anti-p40-Antikörpers Ustekinumab vor, der für die Therapie des moderaten bis schweren Morbus Crohn zugelassen ist. Die Arbeit fasst die aktuelle Datenlage zusammen und enthält somit sowohl die Daten der Zulassungsstudien als auch die Daten aus kleineren und auch fachübergreifenden Arbeiten, mit denen die Aspekte zu besonderen Situationen diskutiert werden können. Alle Arbeiten zusammen zeigen, dass mit Ustekinumab eine wirksame und sichere Option für den Morbus Crohn zur Verfügung steht.

### ABSTRACT

The present review by the IBD-Dach group provides a comprehensive summary of the mode of action, clinical development, approval, efficacy and safety aspects of the novel anti-p40 antibody Ustekinumab. The review provides current data, including the large clinical trials as well as smaller case series and work outside the field of inflammatory bowel diseases for shedding more light into special situations. Together, the data indicate that Ustekinumab shows clinical efficacy as well as a good safety profile for the treatment of Crohn's disease.

## Entwicklung und Wirkmechanismus

Die Besonderheit des Wirkmechanismus ist, dass der Antikörper Ustekinumab zwei Mediatoren gleichermaßen als Zielstruktur hat. Dies ist möglich, da die Zielstruktur, die p40-Untereinheit, einen Baustein von zwei Mediatoren darstellt. Dies ist zum einen das Interleukin(IL)-12, ein Heterodimer, das aus den Untereinheiten p40 und p35 besteht, sowie das IL-23, das neben dem p40 durch das p19 ergänzt wird [1, 2]. Beide Zytokine werden insbesondere von Makrophagen gebildet, üben jedoch differente Funktionen aus. Das IL-12 induziert die Polarisation naiver T-Zellen hin zu den sogenannten T-Helferzellen (Th) Typ 1 (Th1) in einem engen Zusammenspiel mit IFN $\gamma$ , wohingegen IL-23 zusammen mit IL-6 und TGF $\beta$  die Polarisation der Th17-Zellen vermittelt [1, 2]. Mit einem neutralisierenden p40-Antikörper werden also zwei Wege parallel blockiert (► **Abb. 1**). Daraus resultiert zwangsläufig die Frage, ob beide Wege für die Wirkung blockiert werden müssen. Dies soll im Folgenden zunächst basierend auf den experimentellen Daten und daran anknüpfend mit den klinischen Daten beantwortet werden.

Mitte der 1990er-Jahre konnte gezeigt werden, dass die Neutralisation von IL-12 die experimentelle Kolitis verbessern kann [3]. Damals war IL-23 noch nicht bekannt und damit ist auch nicht klar, ob der Antikörper beide Zytokine oder wirklich selektiv IL-12 neutralisiert hatte. 2004 wurde als Weiterentwicklung der initialen experimentellen Daten ein erster Anti-IL-12-Antikörper in einer Phase-2-Studie untersucht und damit die Wirksamkeit bei Patienten mit Morbus Crohn nachgewiesen [4].

2006/2007 lenkte die Identifikation von Risikomutationen für Morbus Crohn im IL23 R die Aufmerksamkeit auf IL-23 [5, 6]. In der Folge wurde im Tiermodell zu klären versucht, welches der beiden Zytokine, IL-12 oder aber IL-23, für die intestinale Entzündung relevant ist. So konnte die Arbeit von Uhlig et al. zeigen, dass die Neutralisation von IL-23 (Anti-p19) die experimentelle Kolitis lindern kann; mit einer Anti-p40-Strategie wurde ein vergleichbarer therapeutischer Effekt erzielt, jedoch fehlt in der Arbeit eine selektive Neutralisation von IL-12 [7]. Diese Daten führten dazu, dass in der Folge nicht nur die Anti-p40-, also Anti-IL-12/23, sondern auch die Anti-IL-23(Anti-p19)-Strategien weiterentwickelt wurden. So tragen mittlerweile erste Ergebnisse aus Phase-2-Studien zu dem weiteren Verständnis bei. So erzielt der gegen p19 gerichtete Antikörper Risankizumab, also ein Antikörper, der selektiv p19 als Zielstruktur hat, ebenfalls eine klinische Wirkung (► **Abb. 1**). Damit darf vorsichtig spekuliert werden, dass die Blockade von IL-23 möglicherweise ausreicht, um den therapeutischen Effekt zu erzielen [8].

Die Zulassung von Ustekinumab, dem p40-Antikörper für die Therapie des Morbus Crohn, hat neben den TNF-Antikörpern nun einen zweiten Zytokinantikörper in den klinischen Alltag gebracht.

Was ist nun der Vorteil, bei welchen Patienten ist es mechanistisch sinnvoll, Anti-p40 einzusetzen. Diese Frage wurde in einer frühen Arbeit, als Ustekinumab in der Dermatologie die Zulassung in Deutschland hatte, adressiert. Dazu wurde bei Patienten mit einem Morbus Crohn, die unter einer TNF-Antikörper-Therapie psoriasisiforme Läsionen entwickelten, der TNF-Antikörper abgesetzt und eine Therapie mit Ustekinumab eingeleitet. Es kam in 100 %

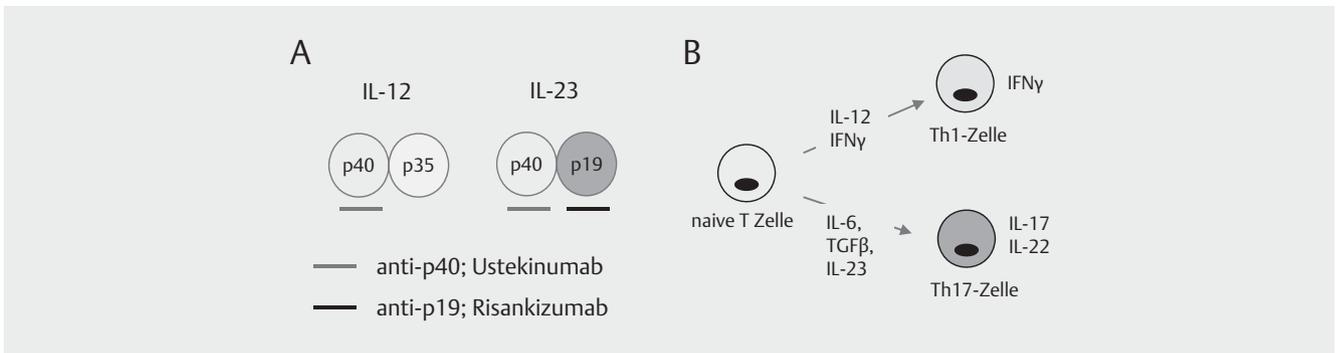
der behandelten Patienten zu einer Verbesserung und meist zu einem Verschwinden der Hautläsionen. Interessant ist, dass die dominierenden Zellpopulationen in den Hautläsionen Th1- und Th17-Zellen waren, womit, anknüpfend an die einleitenden Überlegungen zur T-Zell-Polarisation, die Anti-p40-Strategie exzellent dieser Fehlregulation entgegensteuert [9].

## Zulassungstudien

### Phase-II-Studien

Es wurden zwei Phase-II-Studien mit Ustekinumab durchgeführt, auf die im Folgenden eingegangen wird. In einer doppelblinden Phase-IIa-Studie mit Crossover-Design wurde das klinische Ansprechen auf Ustekinumab in Patienten mit moderatem bis schwerem M. Crohn in zwei Populationen untersucht [10]. Population 1 bestand aus 104 Patienten, die in 4 Arme (n = 25 – 27/Arm) randomisiert wurden. In Arm 1 erhielten die Patienten wöchentliche subkutane (s. c.) Plazebogaben (Woche 0 – 3), gefolgt von wöchentlichen Ustekinumab-Gaben (90 mg s. c.; Wochen 8 – 11). In Arm 2 erhielten die Patienten wöchentliche Ustekinumab-Gaben (90 mg s. c.; Wochen 0 – 3), gefolgt von wöchentlichen Plazeboinjektionen (Wochen 8 – 11). In Arm 3 erhielten die Patienten in Woche 0 eine intravenöse (i. v.) Plazeboinjektion, gefolgt von einer Ustekinumab-Gabe in Woche 8 (4,5 mg/kg i. v.). In Arm 4 wurden die Patienten in Woche 0 mit Ustekinumab behandelt (4,5 mg/kg i. v.), gefolgt von einer i. v. Plazebogabe in Woche 8. Zusätzlich wurde in einer Open-Label-Studie eine zweite Population von 27 Patienten randomisiert, die zuvor ein primäres oder sekundäres Nichtansprechen auf Infliximab zeigten. Diese Patienten (n = 14) erhielten entweder wöchentlich s. c. (90 mg; Wochen 0 – 3) oder i. v. Ustekinumab (4,5 mg/kg; nur in Woche 0). Primärer Endpunkt war das klinische Ansprechen in Population 1 in Woche 8, definiert als eine mindestens 25 %ige Reduktion und ein 70-Punkte-Abfall im CDAI verglichen mit dem CDAI-Score in Woche 0. In Woche 8 erreichten 49 % der Patienten in der kombinierten (i. v. plus s. c.) Ustekinumab-Gruppe ein klinisches Ansprechen, verglichen mit 40 % der Patienten in der kombinierten Plazebogruppe (p = 0,34). In der Subgruppe der 49 Patienten, die mit Infliximab vorbehandelt wurden, war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen bei jeder Studienvsiste bis Woche 8 größer als in der Plazebogruppe (p < 0,05). In der Population 2 hatten 43 % der Patienten unter s. c. Ustekinumab ein klinisches Ansprechen in Woche 8 verglichen mit 54 % der Patienten unter i. v. Ustekinumab. Bezüglich der Sicherheit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Ustekinumab und Plazebos bis Woche 8 beobachtet. Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass Ustekinumab ein klinisches Ansprechen in Patienten mit moderatem bis schwerem M. Crohn induziert, insbesondere bei mit Infliximab vorbehandelten Patienten. Die Studie zeigte auch, dass eine i. v. Induktionstherapie bessere Ansprechraten zeigt als eine s. c. Induktionstherapie.

Die folgende Phase-IIb-Studie (CERTIFI) untersuchte 526 Patienten mit moderatem bis schwerem M. Crohn, die ein Therapieversagen auf TNF $\alpha$ -Antikörper hatten [11]. Während der Induktionsphase wurden 526 Patienten randomisiert und erhielten pro



► **Abb. 1** Darstellung der Zytokine IL-12 und IL-23. **A** IL-12 setzt sich aus den Untereinheiten p40 und p35 zusammen, wohingegen IL-23 sich aus p40 und p19 zusammensetzt. Damit neutralisiert Ustekinumab (Anti-p40) sowohl IL-12 als auch IL-23, wohingegen Risankizumab (Anti-p19) ausschließlich IL-23 neutralisiert. **B** Nach Antigenpräsentation werden naive T-Zellen in Anwesenheit von IL-12 und IFN $\gamma$  zu T-Helferzellen Typ 1 (Th1) und in Anwesenheit von IL-6, TGF $\beta$  und IL-23 zu Th17-Zellen.  
 IL: Interleukin; TGF $\beta$ : transforming growth factor-beta; IFN $\gamma$ : Interferon-gamma.

Kilogramm Körpergewicht entweder 1, 3 oder 6 mg Ustekinumab i. v. oder Placebo in Woche 0. In die Erhaltungsphase wurden diejenigen 145 Patienten eingeschlossen, die in Woche 6 ein klinisches Ansprechen zeigten. Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in Woche 8 und 16 entweder eine s. c. Ustekinumab-Injektion (90 mg) oder Placebo. Primärer Endpunkt war das klinische Ansprechen in Woche 6. Ein klinisches Ansprechen in Woche 6 wurde bei 36,6%, 34,1% und 39,7% der Patienten unter 1, 3 sowie 6 mg/kg i. v. Ustekinumab beobachtet, verglichen mit 23,5% unter Placebo ( $p = 0,005$  für den Vergleich zwischen Placebo und der 6-mg/kg-Gruppe). Die Erhaltungstherapie mit Ustekinumab zeigte, verglichen mit Placebo, signifikant erhöhte Raten von klinischer Remission (41,7% vs. 27,4%,  $p = 0,03$ ) und klinischem Ansprechen (69,4% vs. 42,5%,  $p < 0,001$ ) in Woche 22. Schwere Infekte wurden während der Induktionsphase in 7 Patienten beobachtet (davon 6 unter Ustekinumab) und in 11 Patienten in der Erhaltungsphase (4 im Ustekinumab-Arm). Zusammenfassend zeigte die CERTIFI-Studie, dass Ustekinumab in Patienten mit moderatem bis schwerem M. Crohn, die charakterisiert waren durch ein Nichtansprechen auf Infliximab, ein besseres klinisches Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigte verglichen mit Placebo. Ebenso war Ustekinumab als Erhaltungstherapie klar dem Placebo überlegen bezüglich klinischen Ansprechens und klinischer Remission.

### Induktions- und Erhaltungstherapie inkl. Ansprechen

Ustekinumab (Stelara®) wurde von der EMA und in der Schweiz zur Therapie bei M. Crohn im November 2016 mit Einschränkungen zugelassen. Der offizielle Zulassungstext lautet wie folgt: „STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.“

Grundlagen für die Zulassung waren das Phase-III-Zulassungsprogramm (UNITI-Programm) mit zwei Induktionsstudien (UNITI-

1, UNITI-2) sowie eine an die Induktionstherapie anschließende Erhaltungsstudie (IM-UNITI) [12]. Das UNITI-Programm war eine internationale multizentrische Studie und umfasste insgesamt 1369 Patienten.

In die UNITI-1-Studie wurden 741 Patienten mit einem CDAI zwischen 220 und 450 mit fehlendem Ansprechen (ca. 30%) oder Wirkungsverlust (ca. 70%) oder nicht tolerablen Nebenwirkungen auf TNF $\alpha$ -Antikörper eingeschlossen. Die Hälfte der Patienten erhielt vor Einschluss in die Studie zwei oder drei TNF $\alpha$ -Antikörper. Die Induktionstherapie erfolgte placebokontrolliert als Infusion, entweder mit einer Dosis von 130 mg Ustekinumab oder gewichtsadaptiert mit 6 mg/kg, wobei eine Unterteilung in drei „Gewichtsklassen“ erfolgte: Patienten mit  $< 55$  kg erhielten 260 mg, Patienten  $> 55$  kg und  $< 85$  kg erhielten 390 mg und Patienten  $> 85$  kg erhielten 520 mg. Das Durchschnittsgewicht betrug rund 70 kg. Der primäre Endpunkt war mit einem Abfall des CDAI um  $\geq 100$  Punkte oder einem Gesamt-CDAI  $< 150$  zu Woche 6 definiert. Dieser konnte bei 21,5% der Patienten in der Placebogruppe und mit jeweils 34% in beiden Verum-Gruppen (130 mg;  $p < 0,002$  vs. Placebo, 6 mg/kg;  $p < 0,003$  vs. Placebo) erreicht werden. Sekundäre Endpunkte waren klinische Remission (CDAI  $< 150$ ), klinisches Ansprechen (Abfall  $\geq 100$  Punkte oder CDAI  $< 150$ ) in Woche 8 und ein Abfall des CDAI von mindestens 70 Punkten in Woche 3 und 6. Eine klinische Remission in Woche 8 unter Ustekinumab fand sich in der 130-mg-Gruppe in 16% vs. 21% in der gewichtsadaptierten Gruppe im Vergleich zu 7% in der Placebogruppe. Ein klinisches Ansprechen fand sich in 33,5% (130-mg-Gruppe) vs. 38% (gewichtsadaptierte Gruppe) und 20% in der Placebogruppe. In der Ansprechrate fand sich kein Unterschied zwischen Woche 6 und 8.

Patienten der UNITI-2-Studie, die 621 Patienten einschloss, mussten ein Therapieversagen oder Unverträglichkeit gegenüber klassischen Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat zeigen und erhöhte Entzündungsparameter wie CRP, Calprotectin oder entsprechende endoskopische Läsionen aufweisen. Nur ca. 30% hatten im Vorfeld einen TNF $\alpha$ -Antikörper. Primärer und sekundärer Endpunkte entsprachen denen der UNITI-1-Studie.

Der primäre Endpunkt bezüglich klinischer Remission konnte in der UNITI-2-Studie in 29% (130-mg-Gruppe) vs. 35% (gewichts-

adaptierte Gruppe) im Vergleich zu Placebo mit 18 % erreicht werden. Die Ansprechraten betragen 55 % (130-mg-Gruppe) vs. 55,5 % (gewichtsadaptierte Gruppe) und 29 % im Placeboarm. Auch in der UNITI-2-Studie fand sich kein Unterschied in der Ansprechraten zwischen Woche 6 und 8. Es ergab sich aber ein deutlicherer Trend Richtung gewichtsadaptierte Dosis, insbesondere nach 8 Wochen (sekundärer Endpunkt) mit ca. 10 % Mehransprechen gegenüber der 130-mg-Gruppe. Der stärkste Abfall von CRP und Calprotectin fand sich in der gewichtsadaptierten Gruppe nach 6 Wochen.

Der höhere Anteil von Patienten in Remission bzw. mit klinischem Ansprechen in der UNITI-2-Studie erklärt sich in erster Linie durch das andere Patientengut. Etwa 70 % der Patienten waren naiv gegenüber TNF $\alpha$ -Antikörper und es lag bei keinem ein Versagen gegenüber TNF $\alpha$ -Antikörper vor. In der Patientengruppe, die primär auf Placebo randomisiert wurde und kein Ansprechen erreichte, zeigten 29 % der Patienten nach Gabe von 130 mg Ustekinumab nach 8 Wochen eine Remission und 53 % ein Ansprechen.

Patienten, die unter der Induktionstherapie nach 8 Wochen ein Ansprechen zeigten (n = 397), wurden für die dreiarmlige Langzeitstudie IM-UNITI randomisiert. In ihr erfolgte die Gabe von 90 mg Ustekinumab s. c. alle 8 bzw. 12 Wochen im Vergleich zu Placebo. Endpunkt war eine klinische Remission in Woche 44. Dieser konnte bei 8-wöchentlicher Gabe in 53 % und bei 12-wöchentlicher Gabe in 49 % im Vergleich zu Placebo mit 36 % erreicht werden.

## Dosierung und Dosissteigerung

Die in den Zulassungstext eingegangenen Dosierungen resultieren aus den oben zusammengefassten Studien [8] sowie aus der CERTIFI-Studie [11], in denen nach 6 bzw. 8 Wochen die höchsten Response- bzw. Remissionsraten in der auf 6 mg/kg Körpergewicht gewichtsadaptierten Dosis gefunden wurden.

Der Zulassungstext für die Induktionstherapie lautet: „Die Behandlung mit STELARA ist mit einer auf dem Körpergewicht basierenden intravenösen Einzeldosis einzuleiten“ (siehe ► **Tab. 1**). In der Erhaltungstherapie lautet der Zulassungstext: „Die erste subkutane Verabreichung von 90 mg STELARA soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen. Anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen.“ Es sind jedoch Anpassungen möglich, die im weiteren Zulassungstext auch enthalten sind. So kann bei Patienten, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen das Ansprechen verlieren, die Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen verkürzt und in der Folge in Abhängigkeit von der Klinik alle 8 oder 12 Wochen fortgesetzt werden. Sollte auch unter Intervallverkürzung auf alle 8 Wochen nach 16 Wochen kein Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen erkennbar sein, sollte die Beendigung dieser Strategie erwogen werden.

## Evaluierung und Dosisadaptation

Die erste Evaluierung des klinischen Ansprechens sollte nach 8 Wochen parallel zu der ersten subkutanen Gabe erfolgen. Bei Ansprechen sollte die Therapie mit 90 mg Ustekinumab subkutan alle 12 Wochen fortgesetzt werden. Bei primärem Nichtansprechen sprachen nach der ersten 90-mg-subkutan-Gabe noch weitere 50 % an, sodass eine endgültige Evaluierung erst nach 16 Wochen sinnvoll erscheint. Eine Dosisanpassung (im Sinne einer Intervall-

► **Tab. 1** Initiale intravenöse Dosierung von STELARA.

Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis <sup>1</sup>	Anzahl der 130-mg- STELARA-Durchstechflaschen
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg bis ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>1</sup> Etwa 6 mg/kg.

verkürzung) zwischen Woche 8 und 32 war bei Patienten mit wieder steigenden CDAI in der Gruppe mit 12 Wochen auf 8 Wochen erlaubt. Dabei erreichten 55 % ein klinisches Ansprechen und 41 % eine Remission. Ob eine Kombinationstherapie mit klassischen Immunsuppressiva mit einem besseren Ansprechen assoziiert ist, kann basierend auf den vorliegenden Daten nicht festgestellt werden, da keine der Subanalysen dafür angelegt war. Gleichermäßen ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Ustekinumab.

## Pharmakokinetik und Immunogenität von Ustekinumab im Rahmen der UNITI-Studien

Serumspiegel von Ustekinumab wurden zu den Wochen 0, 3, 6 und 8 während der Induktion und dann alle 4 Wochen während der Erhaltungstherapie bestimmt. Die Bestimmung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) erfolgte mittels eines drugtoleranten Electrochemiluminescence Assay zu den Wochen 0 und 6 während der Induktion und zu den Wochen 12, 24, 36 und 44 während der Erhaltungstherapie. Zu Woche 8 von UNITI-1 betragen die medianen Serumspiegel von Ustekinumab in der 130-mg-Gruppe 2,1  $\mu\text{g/mL}$  (Interquartile Rang 1,0 – 3,4) beziehungsweise in der ~6-mg/kg-Gruppe 6,4  $\mu\text{g/mL}$  (Interquartile Range 3,3 – 9,6). Die Serumspiegel zu Woche 8 in UNITI-2 waren ähnlich (2,0  $\mu\text{g/mL}$ , Interquartile Range 1,2 – 3,5 und 6,3  $\mu\text{g/mL}$ , Interquartile Range 3,9 – 9,6). In einer kombinierten Analyse beider Behandlungsarme von Ustekinumab zeigte sich vor allem aber ab dem 3. Quartil der Serumkonzentrationen von Ustekinumab (>3,6  $\mu\text{g/mL}$ ) ein deutlicher Anstieg der Remissionsraten bis maximal 34 % in UNITI-1 und 55 % in UNITI-2. In dem IM-UNITI-Arm waren zu den Wochen 24 und 44 die medianen Serumspiegel von Ustekinumab in der Gruppe mit 90 mg s. c. alle 8 Wochen ca. 3-fach höher als im Behandlungsarm mit 90 mg alle 12 Wochen. Zur Woche 24 waren mit höheren Quartilen der Serumspiegel von Ustekinumab auch höhere klinische Remissionsraten assoziiert. Im 3. Quartil (>1,50 und ≤2,50  $\mu\text{g/mL}$ ) betrug die Remissionsrate 78 %, im 4. Quartil (>2,50  $\mu\text{g/mL}$ ) 85 %. In Analogie zu den Assoziationen mit klinischer Remission wurden auch Assoziationen zwischen Serumspiegeln von Ustekinumab und CRP-Konzentrationen zur Woche 8 und Woche 24 beschrieben [13]. Neutralisierende ADAs konnten in 2 Patienten während beider Induktionsstudien unter 130 mg Ustekinumab nachgewiesen

werden. Die Inzidenz von ADAs während IM-UNITI zur Woche 44 betrug 27 von 1154 Patienten (2,3%). Aussagen über die klinische Relevanz von ADAs gegen Ustekinumab können damit aus den UNITI-Studien nicht getroffen werden [8].

## Lebensqualität unter Ustekinumab im Rahmen der UNITI-Studien

In den UNITI-Studien wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mittels des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) und der allgemeine Gesundheitsstatus anhand des SF-36 zu den Wochen 8 in UNITI-1 und -2 und zu den Wochen 22 und 44 in IM-UNITI im Rahmen einer Substudie erhoben [12]. Die Daten zur Lebensqualität sind bislang nur als Poster präsentiert worden [14]. Die Zahl der in diese Substudie eingeschlossenen Patienten wird nicht genannt. Ein Anstieg des IBDQ-Score um  $\geq 16$  Punkte und um  $\geq 5$  Punkte im SF-36 Physical Component Summary Score (PCS) und Mental Component Summary Score (MCS) wird als klinisch relevante Verbesserung angeführt. Zu Beginn der Induktionsstudien waren die Mittelwerte von IBDQ und SF-36 PCS und MCS vergleichbar zwischen den drei Behandlungsgruppen, aber deutlich unterhalb von Werten einer allgemeinen gesunden Population. Zu Woche 8 konnte ein signifikanter Anstieg des IBDQ in beiden Induktionsstudien sowohl für die fixierte Ustekinumab-Dosis von 130 mg als auch für die angepasste Dosis von  $\sim 6$  mg/kg verzeichnet werden. In UNITI-1 erzielten 55% der Patienten unter  $\sim 6$  mg/kg Ustekinumab im Vergleich zu 36,5% unter Plazebo ( $p < 0,001$ ) einen Anstieg des IBDQ um  $\geq 16$  Punkte. Die entsprechenden Zahlen für UNITI-2 sind 68% für die  $\sim 6$  mg/kg-Dosis und 42% für Plazebo ( $p < 0,001$ ). Auffallend dabei ist, dass jene Zahlen für einen Anstieg um  $\geq 16$  Punkte unter Plazebo bis zu 10% höher liegen als für ein CDAI-Ansprechen  $\geq 100$  Punkte in derselben Behandlungsgruppe. Dies weist darauf hin, dass ein Anstieg um  $\geq 16$  Punkte im IBDQ ein niedriger Schwellenwert zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ist.

Auch für den SF-36 MCS konnten signifikante Anstiege unter der  $\sim 6$ -mg/kg-Ustekinumab-Dosis im Vergleich zu Plazebo in beiden Induktionsstudien erzielt werden, während die 130-mg-Dosis nur in UNITI-2 signifikant besser als Plazebo war. Für den SF-36 PCS waren signifikante Verbesserungen nur für UNITI-2, aber dafür in beiden Dosierungen nachweisbar. Der Anteil an Patienten, die eine  $\geq 5$ -Punkte-Verbesserung im SF-36 PCS verzeichnen konnten, war signifikant höher für beide Ustekinumab-Dosierungen vs. Plazebo in UNITI-2 und signifikant höher im SF-36 MCS für 6 mg/kg vs. Plazebo in UNITI-1.

Während der IM-UNITI-Studie wurden die unter den Induktionsstudien erzielten Verbesserungen im IBDQ, SF-36 PCS und MCS unter den Ustekinumab-Dosierungen von 90 mg s. c. alle 8 Wochen und 90 mg s. c. alle 12 Wochen bis zur Woche 44 besser erhalten als unter Plazebo. Numerisch war der Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Anstiegen im IBDQ und den SF-36-Scores für 90 mg s. c. alle 8 Wochen höher als unter 90 mg s. c. alle 12 Wochen.

## Besondere Situationen und Komplikationen

### Nebenwirkungen, Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Ustekinumab ist generell mit jenem von Plazebo vergleichbar. Das gilt für alle plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien mit Ustekinumab für alle Indikationen.

In den Zulassungsstudien für Psoriasis waren die Raten an Nebenwirkungen unter Plazebo und Ustekinumab ähnlich und die Nebenwirkungen meist mild und erforderten keine Therapieänderung [15, 16]. Die Raten an Veränderungen des Blutbilds und der Leber- und Nierenwerte waren ebenfalls niedrig und für Plazebo und Ustekinumab ähnlich. Es trat kein Fall einer Tuberkulose auf. In einer Übersichtsarbeit wurden die Langzeitsicherheitsdaten aus 4 Studien für Ustekinumab bei Psoriasis zusammengefasst [17]. Drei dieser Studien waren plazebokontrolliert, und in einer Studie wurde Ustekinumab mit Etanercept verglichen. 3317 Patienten mit 8998 Patientenjahren wurden eingeschlossen. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit betrug die Rate an Nebenwirkungen für beide Ustekinumab-Dosierungen (45 und 90 mg) kombiniert 232,6/100 Patientenjahre (PJ) und war damit gegenüber Plazebo nicht signifikant erhöht. Weder zeigte sich ein Dosiseffekt noch eine kumulative Toxizität über die Zeit noch ein gehäuftes Auftreten an Nebenwirkungen gegenüber den mit Plazebo behandelten Patienten. In dem Register PSOLAR wurden Patienten mit Psoriasis mit unterschiedlichen Therapien (Ustekinumab, Infliximab, andere Biologika, Nicht-Biologika-Therapien: Methotrexat + Phototherapie + lokale Therapien) prospektiv beobachtet [18]. Dabei ergab sich kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko an Malignomen, schwerwiegenden Infektionen, schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität unter Ustekinumab. Die Phase-3-Studien für die psoriatische Arthritis ergaben analoge Ergebnisse des Sicherheitsprofils mit ähnlichen Nebenwirkungsraten, Infektionen, schweren Infektionen und Malignomen für Ustekinumab und Plazebo [19, 20]. Es traten ebenfalls keine aktive Tuberkulose und keine Todesfälle auf.

Die Nebenwirkungsrate war in den Phase-3-Studien UNITI-1, UNITI-2 und IM-UNITI für Ustekinumab und Plazebo ähnlich [12]. Sie betrug in den Studien UNITI-1 und -2 50,0 – 65,9% für die Ustekinumab-Gruppen und 54,3 – 64,9% für die Plazebogruppen. In der IM-UNITI-Studie wurden in den Ustekinumab-Gruppen in 80,3 bzw. in 81,7% und in der Plazebogruppe in 83,5% Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Arthralgien, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Nasopharyngitis und Müdigkeit, wobei lediglich in der IM-UNITI-Studie ein leichter Trend für ein gehäuftes Auftreten von Nasopharyngitis in den Ustekinumab-Gruppen zu beobachten war (12,9 bzw. 10,9 vs. 7,5%). Auch die Rate an schweren Nebenwirkungen war in den 3 Studien zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (Plazebogruppen 5,8 – 15,0%; Ustekinumab-Gruppen 2,9 – 12,1%).

Die Infektionsrate betrug in den UNITI-1- und UNITI-2-Studien bei den mit Plazebo behandelten Patienten 23,1 – 23,7% und bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten 14,6 – 25,7%. Die Infektionsraten waren auch in der IM-UNITI-Studie zwischen Plazebo und Ustekinumab vergleichbar. Schwere Infektionen traten in den 3 Studien in den Plazebogruppen bei 1,2 – 2,3% und in den Ustekinumab-Gruppen bei 0,5 – 5,3% der Patienten auf. Ein

Fall einer aktiven Tuberkulose trat 10 Monate nach einer einzigen Infusion mit 130 mg Ustekinumab auf. Weiter wurden 3 Fälle mit opportunistischen Infektionen berichtet: eine Listerienmeningitis unter Ustekinumab und 2 Fälle von Ösophagussoor (je einmal unter Ustekinumab und unter Plazebo). In beiden Fällen unter Ustekinumab bestand auch eine Komedikation mit Cortison.

Die häufigsten Tumoren waren Basaliome und Plattenepithelkarzinome der Haut, die bei insgesamt 6 Patienten (Plazebo  $n = 3$ , Ustekinumab  $n = 3$ ) auftraten. In 3 Fällen bestand eine frühere oder laufende Therapie mit Immunsuppressiva. Bei einem Patienten unter Ustekinumab in der IM-UNITI-Studie wurde zufällig ein metastasierendes Adenokarzinom des Dünndarms im resezierten Darmabschnitt gefunden. Ein Patient mit einer vorbestehenden monoklonalen Gammopathie entwickelte 20 Wochen nach einer Ustekinumab-Infusion ein multiples Myelom.

Unter Ustekinumab wurden Infusionsreaktionen bei 1,4–4,5 % (Plazebo 2–2,9%) und Injektionsreaktionen bei 2,3–6,9% (Plazebo 0,8%) der Patienten beobachtet.

Die IM-UNITI-Langzeitstudie brachte auch in den Wochen 44–96 keine neuen Sicherheitssignale [21]. Die Rate an schweren Infektionen blieb niedrig und war zwischen plazebobehandelten (3,3%) und mit Ustekinumab behandelten Patienten (3,5%) vergleichbar. Ein Fall einer aktiven Tuberkulose trat in einem Endemiegebiet unter Ustekinumab auf und konnte erfolgreich behandelt werden. Auch die Rate an Malignomen blieb niedrig: Ein Seminom unter Ustekinumab und ein Schilddrüsenkarzinom unter Plazebo wurden diagnostiziert. Unter Ustekinumab kam es zu zwei Todesfällen infolge Suizid bzw. vermuteter Arrhythmien.

„Real-Life“-Daten vom Einsatz von subkutanem Ustekinumab bei Patienten mit TNF $\alpha$ -Antikörper-refraktärem Morbus Crohn stammen aus vier retrospektiven Beobachtungsstudien, in denen 321 Patienten behandelt wurden [22–24]. Am häufigsten traten Myalgien, Cephalaea, Nausea und Infektionen (2,6–7%) auf. An schweren Infektionen wurden Pneumokokkenpneumonie, Clostridium-difficile-Infektion, perianale Abszesse, Harnwegsinfekt, Pharyngitis, Otitis und Epididymoorchitis berichtet. Malignome, Tuberkulose und Todesfälle wurden nicht beobachtet.

In einer gepoolten Sicherheitsanalyse, die alle Phase-2- und Phase-3-Studien für Psoriasis, psoriatische Arthritis und Morbus Crohn inkludierte, war das Sicherheitsprofil von Ustekinumab bei allen Indikationen mit jenem von Plazebo vergleichbar [25]. Auffällig war, dass in den Studien für Morbus Crohn die Rate an Nebenwirkungen, schweren Nebenwirkungen, Infektionen und schweren Infektionen höher war als bei den anderen Indikationen. Es wurde vermutet, dass dies Ausdruck der Schwere der Erkrankungen und eventuell begleitender Immunsuppressiva sein könnte.

### Spezielle Situationen

Da in den Phase-2- und Phase-3-Studien zu Ustekinumab die Patienten auf latente Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C und HIV getestet wurden und entweder eine medikamentöse Therapie erfolgte oder die Patienten nicht in die Studien eingebracht wurden, ist die Erfahrung zum Einsatz von Ustekinumab bei den genannten Komorbiditäten entsprechend gering. Die beste Evidenz für ein Screening vor Therapiebeginn scheint für Tuberkulose und Hepatitis B zu bestehen [26]. In fünf Phase-3-Studien zum Einsatz

von Ustekinumab bei Psoriasis hatten 167 (5,3%) Patienten eine latente Tuberkulose und wurden mit INH behandelt [27]. Es trat kein Fall einer aktiven Tuberkulose bei diesen Patienten auf. Die Rate an Studienabbrüchen infolge INH-Toxizität war gering (3%) und bei mit Ustekinumab und plazebobehandelten Patienten gleich. Es ist ein Fall einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose unter Ustekinumab beschrieben, die aufgrund eines negativen IGRA-Tests und Mendel-Mantoux-Tests trotz einer nodulären Läsion im Lungenröntgen nicht diagnostiziert wurde [28]. Die negativen Tests könnten durch eine kurz vorher beendete Therapie mit Methotrexat verursacht worden sein. Zwei Fälle einer aktiven Tuberkulose unter Ustekinumab wurden in den Studien zu Morbus Crohn beschrieben (siehe oben) [12, 21].

Bei 28 Patienten mit Psoriasis und Hepatitis B wurde über eine Therapie mit Ustekinumab berichtet [29, 30]. Bei zwei HBsAg-Trägern (HBsAg pos) und bei einem Patienten mit okkulten Hepatitis B (HBsAg neg, HBcAk pos) kam es zu einer Reaktivierung. Bei keinem dieser Patienten wurde eine antivirale Prophylaxe durchgeführt. Bei 4 von 7 Patienten mit Psoriasis und Hepatitis C, die mit Ustekinumab behandelt wurden, kam es zu einem Anstieg der Viruslast, bei einem Patienten zu einem leichten Anstieg der Transaminasen, und bei einem Patienten mit Zirrhose sind eine Reaktivierung und ein neuerliches Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms beschrieben [29]. Bei zwei HIV-Patienten mit Psoriasis wurde über den erfolgreichen Einsatz von Ustekinumab bei gleichzeitiger hoch aktiver antiretroviraler Therapie (HAART) berichtet [31, 32]. Die Viruslast blieb unter der Nachweisbarkeitsgrenze, und die Zahl der CD4-Zellen verringerte sich nicht. Daten zum Einsatz von Ustekinumab bei Patienten mit Morbus Crohn und Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV liegen nicht vor.

In den klinischen Studien gab es keine Hinweise darauf, dass Ustekinumab zu relevanten Leber- und Nierenfunktionsstörungen führt. Jedoch waren in die Zulassungsstudien keine Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen inkludiert. In einer retrospektiven Studie mit 44 Psoriasispatienten mit milder präexistenter Lebererkrankung entwickelten 6 (13,6%) Patienten 1–17 Monate nach Therapiebeginn eine leichte Transaminasenerhöhung (bis zum 3-Fachen der Obergrenze des Normalbereichs) [33]. Bei keinem Patienten wurde die Therapie deshalb beendet. In einer anderen Studie wurde bei 2 von 23 Patienten mit Psoriasis unter Ustekinumab eine Erhöhung der  $\gamma$ GT beschrieben, die jedoch wahrscheinlich durch eine begleitende Therapie mit Methotrexat bzw. durch Alkoholabusus zu erklären war [34].

Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für demyelinisierende Erkrankungen unter Ustekinumab. In einer Phase-2-Studie war Ustekinumab bei Patienten mit multipler Sklerose nicht wirksamer als Plazebo, führte aber auch zu keinem erhöhten Risiko für multiple Sklerose [35]. Jedoch wurden 2 Fälle eines reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms bei Patienten mit Psoriasis beschrieben [36, 37].

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Ustekinumab vermehrt zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führt. In der erwähnten gepoolten Sicherheitsanalyse war die Rate an schweren kardialen Ereignissen gering und generell vergleichbar zwischen Plazebo und Ustekinumab [25].

Ob das Risiko für Infektionen durch eine begleitende Gabe von Immunsuppressiva ansteigt, kann derzeit noch nicht beantwortet werden.

## Psoriasiforme und andere Hautläsionen

Psoriasiforme Läsionen unter einer TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie treten nicht selten auf. In einer prospektiven Untersuchung aus Deutschland fanden sich unter 443 CED-Patienten unter einer TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie bei 4,8 % psoriasiforme Hautläsionen. Von diesen 21 Patienten mit psoriasiformen Hautläsionen wurden 9 mit einer sehr schweren Form erfolgreich mit Ustekinumab behandelt (Ansprechrate 100 %) [9].

In dem großen „Real-World“-Psoriasis-Register PSOLAR sind ungefähr 12 000 Psoriasispatienten unter einer Therapie mit Ustekinumab registriert [38, 39]. In einer Subanalyse dieser Daten fand sich bei 2,3 % der Psoriasispatienten zusätzlich eine CED. Diese Subgruppe der Psoriasispatienten im PSOLAR-Register zeigte bei einer durchgeführten Therapie mit Ustekinumab eher weniger schwere Infektionen als in der gesamten Psoriasispopulation dieses Registers [40].

Die Entwicklung einer Psoriasis als „paradoxe Inflammation“ ist nur eine Form der autoimmunen Aktivierung unter TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie dar. Hinzu kommen Erscheinungsbilder wie die Alopecia areata.

## Fisteln bei Morbus Crohn

Wirksamkeit und Sicherheit der Induktion und Erhaltungstherapie mit Ustekinumab sind in den Zulassungsstudien für Morbus Crohn gut untersucht. Daten zur Effektivität bei aktiven perianalen Fisteln stehen kaum zur Verfügung. In einer Subgruppenanalyse der Zulassungsstudien für Ustekinumab hatten fast 40 % im bisherigen Krankheitsverlauf Fisteln [41]. In den unterschiedlichen Zulassungsstudien fanden sich bei 10,8 – 15,5 % der Patienten bei Studieneinschluss aktive perianale Fisteln. Bis Woche 8 fand sich bei ihnen ein Ansprechen (50 %ige Reduktion der drainierenden Fisteln) in 27,7 % unter Ustekinumab (6 mg/kg Körpergewicht) gegenüber Placebo mit 16,9 %. Eine komplette Heilung der Fisteln fand sich bei 27,7 % gegenüber 14,1 % unter Placebo.

Die Daten aus diesen Subanalysen zu den Langzeitergebnissen in der Fisteltherapie mit Ustekinumab sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht ausreichend repräsentativ. Weitere Untersuchungen, insbesondere kontrollierte, prospektive Studien, sind dazu erforderlich.

## Extraintestinale Manifestationen

Geschlossene Datensätze zur Entwicklung von extraintestinalen Manifestationen (EIM) beim Morbus Crohn unter einer Ustekinumab-Therapie gibt es bislang nicht. Es gibt jedoch eigene Untersuchungen zur Psoriasisarthritis [19, 20, 42], die ein Ansprechen der Gelenksymptomatik unter Ustekinumab (PSUMMIT-1 und PSUMMIT-2) zeigten.

## Schwangerschaft

In der medizinischen Fachinformation (SmPC – Summary of Product Characteristics) wird Ustekinumab in der Induktions- und

Erhaltungstherapie des Morbus Crohn bei einer Schwangerschaft nicht empfohlen. Zu dieser Situation fehlen insbesondere hinsichtlich der hochdosierten Induktionstherapie und höher dosierter Erhaltungstherapie von Ustekinumab beim Morbus Crohn die langjährigen Daten gegenüber der bisherigen, niedriger dosierten Therapie bei Psoriasis.

Zu Schwangerschaften unter Ustekinumab gibt es eine Posterpräsentation vom Amerikanischen Dermatologen-Kongress aus dem Jahr 2016 [43]. Dort wurden 87 Schwangerschaften unter einer Ustekinumab-Therapie beschrieben. Die dabei dokumentierten kongenitalen Abnormalitäten lagen bei diesen Patienten bei 3,4 %, was dem Anteil zu erwartender kongenitaler Abnormalitäten in der Normalbevölkerung von 4 % weitgehend entspricht. Die spontane Abortrate lag mit 18,4 %, ebenfalls in dem Bereich der normalen Schwangerschaften (15 – 20 %). In einer internen Dokumentation zu „Schwangerschaft und Ustekinumab“ der Firma Janssen [44] sind Daten von 498 Schwangerschaften bei Müttern unter Ustekinumab-Exposition und 193 Schwangerschaften von Vätern unter Ustekinumab-Exposition dokumentiert. Die Ergebnisse lassen keine unmittelbaren Auffälligkeiten gegenüber den zu erwartenden Risiken in der Normalbevölkerung erkennen. Zusätzlich gibt es auch Daten aus dem PSOLAR-Register mit 172 Schwangerschaften [45]. Diese zeigten ebenfalls keine relevanten Auffälligkeiten.

Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ustekinumab in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach Einnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit unerwünschter Reaktionen bei gestillten Kindern muss deshalb eine individuelle Entscheidung unter der Berücksichtigung der Krankheitssituation über das Stillen unter Ustekinumab getroffen werden [45].

Zusammenfassend gibt es zwar Daten zu Schwangerschaft und Ustekinumab. Trotzdem ist zunächst, insbesondere bei der höherdosierten Induktionstherapie bei Morbus-Crohn-Patienten, eher eine abwartende, vorsichtige Haltung angezeigt. Zunächst müssen weitere Daten zur Schwangerschaft in Registern insbesondere bei der hochdosierten Induktionstherapie und der höher dosierten Erhaltungstherapie bei Morbus-Crohn-Patienten generiert werden.

## Real-World-Daten zu Ustekinumab bei Morbus Crohn

Kopylov et al. beschrieben erstmals unizentrische Real-World-Daten aus Kanada zum subkutanen Einsatz von Ustekinumab bei TNF $\alpha$ -Antikörper-refraktären Morbus-Crohn-Patienten [23]. In dieser Real-World-Beobachtung wurden 83 Morbus-Crohn-Patienten dokumentiert, wobei sich ein klinisches Ansprechen bei 73,7 % fand. Über 12 Monate mussten 47,7 % der Patienten in ihrer subkutanen Ustekinumab-Dosierung eskaliert werden. In drei retrospektiven Studien aus den USA, Spanien und Frankreich wurden ähnliche Effektivitätsraten, allerdings auch nur in relativ kleinen Morbus-Crohn-Kollektiven von 45, 116 und 122 Patienten, beschrieben [22, 24, 46]. In diesen Studien fanden sich ähnliche klinische Ansprechraten wie in der ersten, oben beschriebenen Real-World-Ustekinumab-Anwendung [23].

► **Tab. 2** Übersicht der Real-World-Daten zu Ustekinumab.

Patientenzahl	Ansprechen	Literaturstelle
n = 38	28/38 (73,3%) sprachen nach 3 Monaten an; von diesen konnte bei 80% auch nach 6 Monaten ein anhaltendes Ansprechen gezeigt werden. Bei 47,7% war eine subkutane Dosisescalation erforderlich, die in 61% erfolgreich war.	[23]
n = 116	97/116 (84%) sprachen nach 3 Monaten an; nach 6 Monaten zeigten noch 76% ein Ansprechen.	[22]
n = 122	79/122 (65%) sprachen nach 3 Monaten an; die kumulative Wahrscheinlichkeit, das Ansprechen nach 6 und 12 Monaten zu erhalten, lag bei 93% und 68%.	[24]
n = 45	Innerhalb von 6 Monaten zeigten 46% ein klinisches Ansprechen und 35% eine klinische Remission.	[46]

Eine etwas größere, auch retrospektive Analyse von 167 TNF-Antikörper-refraktären M.-Crohn-Patienten mit Ustekinumab aus Kanada [47] zeigte ein Therapieansprechen nach 3 Monaten von 38,9% und eine Remissionsrate von 15%. Diese Patienten waren alle intravenös im Rahmen eines Studienprotokolls hochdosiert induziert worden und wurden dann offen mit Ustekinumab subkutan weiter behandelt. Nach 12 Monaten lag die klinische Ansprechrate bei 59,5% (66/111) und die Remissionsrate bei 27,9% (31/111). Eine Übersicht der „Real-World“-Daten ist in ► **Tab. 2** zusammengefasst.

Weitere „Real-World“-Untersuchungen, insbesondere unter dem in den Zulassungsstudien am besten wirksamen Schema mit der hochdosierten intravenösen Induktionstherapie und der subkutanen Erhaltungstherapie mit Ustekinumab, sind erforderlich.

## Fazit & offene Fragen

Zusammenfassend steht mit Ustekinumab eine neue, wirksame Substanz für die Therapie des Morbus Crohn zur Verfügung. Basierend auf den vorhandenen Daten besteht ein gutes Sicherheitsprofil mit einer den Placebogruppen vergleichbaren Häufigkeit der Nebenwirkungen. Weitere Studien werden die Wirkung in Bezug auf einen fistulierenden Morbus Crohn, die besondere Situation der Schwangerschaft sowie dem potentiellen Nutzen einer Kombinationstherapie klären.

## Interessenkonflikt

Britta Siegmund: received a research grant from Pfizer, served as consultant for Falk, Janssen, MSD, Abbvie, Celgene, Lilly, Takeda, Pfizer, Hospira and received lecture fees from Abbvie, Falk, Ferring, Janssen, MSD, Merck, Takeda; all money went to the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany.  
Christoph Högenauer: Beratungs- und Vortragstätigkeit für Janssen-Cilag Pharma GmbH

Gottfried Novacek: Advisory Board/Speaker: Janssen, MSD, Abbvie, Falk, Pfizer, Vifor  
Wolfgang Petritsch: Abbvie, Astro-Pharma, Falk, Ferring, Janssen, MSD, Takeda und Vifor

Walter Reinisch: has received research funding from Abbott Laboratories, Abbvie, Aesca, Centocor, Falk Pharma GmbH, Immundiagnostik, and MSD; WR has served as a speaker for Abbott Laboratories, Abbvie, Aesca, Aptalis, Centocor, Celltrion, Danone Austria, Elan, Falk Pharma GmbH, Ferring, Immundiagnostik, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, MSD, Otsuka, PDL, Pharmacosmos, Schering-Plough, Shire, Takeda, Therakos, Vifor, and Yakult; WR has served as a consultant for Abbott Laboratories, Abbvie, Aesca, Amgen, AM Pharma, Astellas, Astra Zeneca, Avaxia, Bioclinica, Biogen IDEC, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cellerix, Chemocentryx, Celgene, Centocor, Celltrion, Covance, Danone Austria, Elan, Falk Pharma GmbH, Ferring, Galapagos, Genentech, Gilead, Grünenthal, ICON, Index Pharma, Inova, Janssen, Johnson & Johnson, Kyowa Hako Kirin Pharma, Lipid Therapeutics, MedImmune, Millenium, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, MSD, Nestle, Novartis, Ocera, Otsuka, PDL, Pharmacosmos, Pfizer, Procter & Gamble, Prometheus, Roberts Clinical Trial, Schering-Plough, Second Genome, Setpointmedical, Takeda, Therakos, Tigenix, UCB, Vifor, Zynzenia, and 4SC; and WR has served as an advisory board member for Abbott Laboratories, Abbvie, Aesca, Amgen, AM Pharma, Astellas, Astra Zeneca, Avaxia, Biogen IDEC, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cellerix, Chemocentryx, Celgene, Centocor, Celltrion, Danone Austria, Elan, Ferring, Galapagos, Genentech, Grünenthal, Inova, Janssen, Johnson & Johnson, Kyowa Hako Kirin Pharma, Lipid Therapeutics, MedImmune, Millenium, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, MSD, Nestle, Novartis, Ocera, Otsuka, PDL, Pharmacosmos, Pfizer, Procter & Gamble, Prometheus, Schering-Plough, Second Genome, Setpointmedical, Takeda, Therakos, Tigenix, UCB, Zynzenia, and 4SC

Alain Schoepfer: Advisory Board: Vifor, Abbvie, MSD, UCB in der Schweiz  
Stefan Schreiber received consultancy fees from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer, Ferring, Genentech/Roche, Pfizer, MSD/Janssen, Takeda and UCB and lecture fees from AbbVie, MSD/Janssen, Takeda and UCB

Stephan Vavricka: Consulting fees, payment for lectures, support for travel to meetings, advisory boards, unrestricted research grants: Abbott, Ferring, MSD, Pfizer, Takeda, Tillots, UCB, Vifor  
Bernd Bokemeyer: Consulting Fee: Abbvie, MSD, Shire, Ferring, UCB, Hospira, Takeda, Shield Therapeutics, Pfizer, Biogen, Janssen, Hexal, Cellgene; Allergan, Boehringer, Falk  
Speaking and Teaching: Abbvie, Ferring, MSD, Merckle, Falk, HLR, Grant/Research: Abbvie, Ferring, UCB, Janssen, Takeda

## Literatur

- [1] Oppmann B, Lesley R, Blom B et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13: 715–725
- [2] Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 281–286
- [3] Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med* 1995; 182: 1281–1290
- [4] Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2069–2079
- [5] Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461–1463
- [6] Tremelling M, Cummings F, Fisher SA et al. IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1657–1664

- [7] Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* 2006; 25: 309–318
- [8] Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017; 389: 1699–1709
- [9] Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-gamma-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567–577
- [10] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [11] Sandborn WJ, Gasink C, Gao JJ et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [12] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960
- [13] Adedokun OJ, Xu Y, Gasink C et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of Ustekinumab during IV Induction and SC Maintenance Treatment of Patients with Crohn's Disease With Ustekinumab: Results from the UNITI-1, UNITI-2, and IM-UNITI Studies. *Gastroenterology* 2017; 150: S408
- [14] Sands B, Han C, Gasink C et al. Ustekinumab Improves General Health Status and Disease-Specific Health Related Quality of Life of Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: Results from the UNITI and IM-UNITI Phase 3 Clinical Trials. *Gastroenterology* 2017; 150: S1004
- [15] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674
- [16] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–1684
- [17] Papp KA, Griffiths CE, Gordon K et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013; 168: 844–854
- [18] Papp K, Gottlieb AB, Naldi L et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 706–714
- [19] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 31: 780–789
- [20] Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990–999
- [21] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C et al. Long-term efficacy and safety of Ustekinumab for Crohn's disease: Results from IM-UNITI long-term extension through 2 years. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (Suppl. 1): S6(OP010)
- [22] Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1662–1669
- [23] Kopylov U, Afif W, Cohen A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—the McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1516–1522
- [24] Wils P, Bouhnik Y, Michetti P et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 242–250 e241–242
- [25] Ghosh S, Sands B, de Villiers WJ. A pooled safety analysis from the Ustekinumab Crohn's disease and psoriatic phase 2 and 4 clinical trial programs. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4 (Suppl. 1): A258–A259
- [26] Ahn CS, Dothard EH, Garner ML et al. To test or not to test? An updated evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 420–428 e421
- [27] Tsai TF, Ho V, Song M et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1145–1152
- [28] Tsai TF, Chiu HY, Song M et al. A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial. *Br J Dermatol* 2013; 168: 444–446
- [29] Bonifati C, Lora V, Graceffa D et al. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6444–6455
- [30] Sanz-Bueno J, Vanaelochá F, García-Doval I et al. Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus Infection in Psoriasis Patients Treated With Biologics: A Retrospective Analysis of 20 Cases From the BIOBADADERM Database. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 477–482
- [31] Papp KA, Rallis E, Kirshen L et al. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatol Treat* 2012; 23: 398–399
- [32] Saeki H, Ito T, Hayashi M et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1653–1655
- [33] Llamas-Velasco M, Concha-Garzon MJ, Garcia-Diez A et al. Liver Injury in Psoriasis Patients Receiving Ustekinumab: A Retrospective Study of 44 Patients Treated in the Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 470–476
- [34] Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH et al. Routine Laboratory Parameter Dynamics and Laboratory Adverse Events in Psoriasis Patients on Long-term Treatment with Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 705–710
- [35] Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 796–804
- [36] Dickson L, Menter A. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) in a Psoriasis Patient Treated With Ustekinumab. *J Drugs Dermatol* 2017; 16: 177–179
- [37] Gratton D, Szapary P, Goyal K et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1197–1202
- [38] Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015; 151: 961–969
- [39] Papp KA, Strober B, Augustin M et al. PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 1210–1217
- [40] Loftus E, Augustin M, Bissonnette R et al. P626 Prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of se-

- rious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 418
- [41] Sands BGC, Jacobstein D, Gao LL et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 185
- [42] Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1739–1749
- [43] Naureckas S, Gearhart N, Nissinen R et al. Pregnancy outcomes in women with psoriasis and psoriatic arthritis exposed to ustekinumab (P3106). *J American Academy of Dermatology* 2016; 74: AB264
- [44] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human\\_med\\_001065.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WCOB01ac058001d124). Letzter Zugriff am 19.07.2018
- [45] Kimball AB, Calabro S, Crow JA et al. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol* 2015; 70: AB 179
- [46] Harris KA, Horst S, Gadani A et al. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 397–401
- [47] Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1232–1243