

## Effektivität und Sicherheit von Guselkumab bei Morbus Crohn untersucht

Sandborn WJ et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology* 2022; 162: 1650–1664. doi:10.1053/j.gastro.2022.01.047

**Interleukin-23 (IL-23) ist an Entzündungsreaktionen des Darms beteiligt, indem es möglicherweise die Entzündungsantwort aufrechterhält. Der monoklonale Antikörper Guselkumab blockiert selektiv die p19-Untereinheit von IL-23, auf diese Weise wird die intrazelluläre Signalweiterleitung und in der Folge die Zytokinproduktion inhibiert. Inwieweit Patienten mit Morbus Crohn von Guselkumab profitieren, haben W. J. Sandborn et al. nun untersucht.**

Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie GALAXI-1 findet an 128 Studienorten in 32 Ländern statt. In diese eingeschlossen sind Patienten mit einem moderaten bis schweren aktiven Morbus Crohn. Diese hatten zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie angesprochen oder eine Intoleranz entwickelt. 3 Studiengruppen wurden in intravenöser Form mit 200, 600 und 1200 mg Guselkumab behandelt (in den Wochen 0, 4 und 8), eine weitere Gruppe erhielt intravenös etwa 6 mg/kg Ustekinumab in Woche 0 und subkutan 90 mg in Woche 8. Einer weiteren Studiengruppe wurde Placebo zugewiesen. Als primären Endpunkt definierten die Autoren die Veränderung des „Crohn's Disease Activity Index“-(CDAI-) Scores bis Woche 12. Ebenfalls erfasst wurden eine klinische Remission, das klinische Ansprechen, eine von den Patienten berichtete „Outcomes-2-Remission“, ein klinisches Biomarker-Ansprechen, ein endoskopisches Ansprechen sowie die Sicherheit. Die Ustekinumab-Gruppe fungierte als Referenzarm.

Daten von 309 Patienten gingen in die primäre Effektivitätsanalyse ein. Das Durchschnittsalter betrug 38,8 Jahre (SD 13,36), der Morbus Crohn bestand im Durchschnitt seit 8,8 Jahren (8,70). Patienten

aus den kombinierten Guselkumab-Gruppen hatten zu 54,6% unzureichend auf eine vorangegangene Biologikatherapie angesprochen oder eine Intoleranz entwickelt, bei 45,4% war dies in Bezug auf eine konventionelle Therapie der Fall. Im Vergleich zu Placebo stellten die Autoren in Woche 12 bei den 3 Guselkumab-Gruppen jeweils eine signifikant stärkere Verringerung des CDAI fest (Kleinste-Quadrate-Mittelwerte: 200mg: -160,4; 600mg: -138,9; 1200mg: -144,9 vs. Placebo: -36,2;  $p < 0,05$ ). Auch erreichte ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Guselkumab vs. Placebo eine klinische Remission (CDAI < 150; 57,4, 55,6 sowie 45,9% vs. 16,4%;  $p < 0,05$ ). Dasselbe galt für das klinische Ansprechen, eine von den Patienten berichtete „Outcomes-2-Remission“, das klinische Biomarker-Ansprechen und das endoskopische Ansprechen in Woche 12 bei einem Vergleich zwischen den Guselkumab-Gruppen und der Placebo-Gruppe. Gegenüber Placebo zeigte Ustekinumab ebenfalls Effektivität. Innerhalb der Sicherheitsanalyse fanden Daten von 360 Patienten Berücksichtigung. Bei einem Vergleich der Placebo-Gruppe, kombinierten Guselkumab-Gruppen sowie Ustekinumab-Gruppe erwies sich der jeweilige Anteil von Patienten mit 1 oder mehr unerwünschten Ereignissen in Woche 12 als nicht verschieden (60,0, 45,7 sowie 50,7%).

#### FAZIT

Bei Patienten mit einem moderat bis schwer ausgeprägten aktiven Morbus Crohn gingen alle 3 Guselkumab-Dosierungsregimes mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen einher. Die Sicherheitsprofile der Regimes wurden von den Autoren als günstig eingestuft. Sie empfehlen die Initiierung von Induktions- und Erhaltungsstudien zum Einsatz von Guselkumab bei Morbus Crohn.

Dr. Frank Lichert, Weilburg