

Infektiologie 2001: TNF-Antikörper und Tuberkulose – die Kehrseite des Fortschritts

W. Zimmerli

Einleitung

Ein Glanzlicht im Gebiet der Infektiologie war die im Frühjahr 2001 publizierte erfolgreiche Sepsisstudie mit Drotrecogin alfa, einem rekombinanten humanen aktivierten Protein C [1]. In einer kontrollierten Studie an 1690 Patienten mit einer schweren Sepsis konnte mit aktiviertem Protein C eine Reduktion der Letalität von 30,8% auf 24,7% erreicht werden. Jeder 16. behandelte Patient konnte mit Drotrecogin alfa gerettet werden. In über 20 Jahren Sepsisforschung mit Entzündungshemmern, Endotoxin-bindenden Antikörpern, Anti-Zytokinen und Hemmern von Mediatoren konnte bisher kein definitiver therapeutischer Fortschritt erreicht werden. Deshalb ist die Skepsis gegen jede neue Erfolgsmeldung gestiegen. Der Eingriff in die aktivierte Gerinnungskaskade scheint erfolgreicher zu sein als die bisherigen Therapiekonzepte. Trotzdem ist die Würdigung dieser neuen Sepsistherapie erst fällig, wenn die erfolgreiche Studie von Bernard et al. [1] bestätigt ist.

Ein rheumatologisches Glanzlicht im Jahre 1999 war die Zulassung von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (Anti-TNF- α) für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis [2]. Zwei verschiedene Anti-TNF- α stehen zur Verfügung, nämlich das Etanercept (Fusionsprotein vom TNF-Rezeptor-2 mit der Fc-Domäne des humanen IgG1-Moleküls) und das Infliximab (humanisierter Antikörper gegen TNF- α). Beide Substanzen sind für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis und des Morbus Crohn registriert. Bis anfangs 2001 wurden mindestens 147 000 Patienten mit Infliximab und >100 000 Patienten mit Etanercept behandelt. Es ist deshalb sinnvoll, diese Substanzen im Licht der zweijährigen Anwendungserfahrung nochmals kritisch zu beleuchten.

Rolle von TNF- α in der Infektabwehr

TNF- α ist ein Schlüsselzytokin in der Infektabwehr. Zu seinen vielfältigen Aufgaben gehört die Aktivierung der Makrophagen, der NK-Zel-

len und der Granulozyten. Es wird freigesetzt bei der proinflammatorischen T_H1 -Immunantwort. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von TNF- α zu einer erhöhten Letalität von Mäusen mit Peritonitis führt. In mehreren grossen Sepsisstudien konnte mit der Anti-TNF- α -Therapie die Prognose nicht verbessert werden. Dies kann damit erklärt werden, dass die Neutralisierung von TNF- α zwar die überschüssende Entzündung kontrollieren kann, jedoch gleichzeitig die Infektabwehr kompromittiert. Unter diesem Aspekt wurden die Langzeitwirkungen der Anti-TNF- α -Therapien sehr sorgfältig überwacht. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten unter Anti-TNF- α schwere Infektionen erleiden können. Als neuste und schwerste Komplikation der Therapie mit Infliximab wurden 70 Patienten mit Tuberkulose entdeckt. Dies illustriert die Wichtigkeit der Postmarketing-Sicherheitsüberwachung, da in den Registrierungsstudien nur ein einziger Fall von Tuberkulose festgestellt worden ist. TNF- α scheint somit eine wichtige Rolle bei der Tuberkuloseabwehr zu spielen, was bisher noch wenig bekannt war.

Die Rolle der Zytokine in der Pathogenese der Tuberkulose

Mykobakterien werden initial von Alveolar-makrophagen phagozytiert. Dabei werden Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-12, IL-6) freigesetzt, welche durch ihre Wirkung auf die T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen die Granulombildung in Gang setzen. Mykobakterien-Antigene, welche den T-Zellen präsentiert werden, aktivieren diese, wobei IL-2 freigesetzt wird. IL-2 ist das wichtigste T-Zell-aktivierende Zytokin, welches die Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine wie IL-12 und IFN- γ triggert. Die übermässige Freisetzung von TNF- α durch aktivierte Makrophagen ist verantwortlich für Fieber, Schwäche, Nachtschweiss und Kachexie im Rahmen der schweren Lungentuberkulose. Aufgrund dieser Beobachtung wurden HIV-Tbc-koinfizierte Patienten mit Thalidomid, einem Inhibitor der TNF- α -Freisetzung, mit Erfolg behandelt. Umso

Korrespondenz:
Prof. Dr. Werner Zimmerli
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal

werner.zimmerli@ksli.ch

überraschender ist die Beobachtung der gehäuften Tuberkulosefälle unter der Anti-TNF- α -Therapie.

Tuberkulose nach Anti-TNF- α -Therapie

In der Studie von Keane et al. [3] wurden die FDA-gemeldeten unerwünschten Wirkungen von Infliximab im bezug auf Tuberkulosefälle analysiert. 70 Fälle, welche während durchschnittlich 12 Wochen (1–52 Wochen) Infliximab erhalten hatten, erkrankten an einer pulmonalen (31%), lokalisierten extrapulmonalen (33%) oder einer disseminierten (24%) Tuberkulose. Dies entspricht einer Inzidenz von 24,4 Fällen pro 100 000 Infliximab-Behandelte pro etwa 2 Jahre, während Patienten mit rheumatoider Arthritis ohne Infliximab eine Inzidenz von 6,2/100 000/Jahr haben. Die Autoren haben Hinweise, dass Infliximab die Granu-

lobbildung stört, was das Risiko für eine Reaktivierung oder Dissemination der Tuberkulose erhöht.

Ausblick

Die Studie von Deane et al. [3] zeigt eindrücklich, wie wichtig die systematische Erfassung von Nebenwirkungen nach der Registrierung von neuen Substanzen ist. Fortschritte in der Therapie sollen nicht mit neuen Problemen bezahlt werden. Im Fall von Infliximab kann vom grossen Nutzen dieser Therapie weiter profitiert werden, wenn gewisse Vorsichtsmassnahmen berücksichtigt werden. Patienten mit Tuberkuloseresiduen sollten präventiv tuberkulostatisch behandelt werden. Beim Verdacht auf eine Tuberkulose sollten die Anti-TNF- α -Antikörper gestoppt und die diagnostischen Massnahmen unverzüglich eingeleitet werden.

Literatur

- 1 Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
- 2 Frey D, Tyndall A. Glanzlichter der Rheumatologie 1999: Neues zwischen Immunologie und Schmerzen des Bewegungsapparates. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;130:8–13.
- 3 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.