

Gastroenterologie 2001: TNF- α -Blockade als Therapiekonzept zur Behandlung des Morbus Crohn

C. Beglinger

Einleitung

Entwicklungen der letzten Jahre haben die Behandlung des Morbus Crohn dramatisch verändert. Die Verwendung von genetisch hergestellten Substanzen erlauben eine massgeschneiderte Therapie. Die klinische Prüfung und Entwicklung dieser Medikamente dauerte vom Konzept bis zur Anwendung in der Klinik erstaunlich kurz. Im folgenden soll eine dieser Substanzen, Infliximab, ein Anti-TNF- α -Antikörper vorgestellt und besprochen werden.

Infliximab ist ein monoklonal hergestellter, chimärer, human-muriner Antikörper, welcher den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) bindet und neutralisiert. Der Antikörper bindet sowohl lösliches als auch membrangebundenes TNF- α . Zellen die TNF- α exprimieren, können nach der Bindung von Infliximab entweder durch Komplement oder durch zellvermittelte Mechanismen lysiert werden. In vivo bildet Infliximab rasch einen Komplex mit TNF- α , ein Vorgang, der die Wirkung von TNF- α blockiert. Eine kürzlich publizierte In-vitro-Studie suggeriert, dass Infliximab Apoptose (den programmierten Zelltod) in stimulierten T-Zellen induziert. Es ist zurzeit noch unklar, ob dieses Modell die therapeutische Wirkung reflektiert.

Wirksamkeit von Infliximab bei Morbus Crohn

Aktiver M. Crohn

Die Wirksamkeit von Infliximab bei Morbus Crohn-Patienten mit mittlerer und hoher Krankheitsaktivität wurde in mehreren, kontrollierten Studien dokumentiert. Die meisten dieser Studien wurden mit der heute empfohlenen Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab durchgeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten auf konventionelle Therapieformen nicht angesprochen und waren in der Regel entweder steroid-abhängig oder steroid-restistent.

Der primäre Endpunkt der Registrierungsstudien war der Anteil an Patienten, die eine eindeutige, klinische Besserung aufwiesen. Ein se-

kundärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit vollständiger klinischer Remission. Nach einer einmaligen Infusion von Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht waren nach 4 Wochen 81% der mit Infliximab behandelten Patienten klinisch besser gegenüber 17% der mit Placebo behandelten Patienten ($p < 0,001$). Gleichzeitig waren 48% der mit Infliximab behandelten Patienten in einer klinischen Remission gegenüber 4% der mit Placebo behandelten Patienten ($p < 0,01$).

In der Zwischenzeit liegen weitere Erfahrungen mit mehreren Tausend Patienten mit aktivem Morbus Crohn vor. Aus diesen Erfahrungen hat sich ergeben, dass unter den folgenden Bedingungen die besten Resultate erreicht werden: Anstelle von einer einmaligen Infusion mit Infliximab sollen zu Beginn mindestens zwei Infusionen im Abstand von 2 Wochen verabreicht werden; gleichzeitig soll immer eine immunmodulierende Behandlung (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) verabreicht werden.

Morbus Crohn mit Fisteln

Fisteln werden in ungefähr 30% aller Patienten mit Morbus Crohn beobachtet; leider sind spontane Heilungen sehr selten. Zwei verschiedene Typen von Fisteln werden gesehen: perianale Fisteln und abdominelle, enterische Fisteln. Perianale Fisteln sind viel häufiger als enterische Fisteln. Eine Therapie mit Infliximab eröffnet deshalb neue Möglichkeiten. Die Wirksamkeit von Infliximab wurde in mehreren plazebokontrollierten Studien dokumentiert. Infliximab ist vor allem bei Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung indiziert, die auf die eine adäquate Therapie nicht angesprochen haben. Folgende Patienten mit Fisteln sollen mit Infliximab therapiert werden: Patienten mit Perianalfisteln sowie Patienten mit enterokutanen, entero-versikalen oder mit rektovaginalen Fisteln. Ein Abszess muss vor jeder Infliximab-Therapie durch eine adäquate Bildgebung (CT-Untersuchung im Abdomen, MR-Untersuchung im Becken, endorektaler Ultraschall für perianale Fisteln) ausgeschlossen werden.

Repetitive Behandlung mit Infliximab

Vereinzelte Patienten bedürfen einer repetitiven Therapie mit Infliximab. Eine solche Therapie ist indiziert, wenn andere Therapieformen versagt haben und die Symptomatik des Patienten nur noch durch Infliximab zu bessern ist. Die Behandlung mit Infliximab muss in eine langfristige Behandlungsstrategie integriert werden. Diese umfasst neben Infliximab den Einsatz von Immunmodulatoren.

Zusammenfassung

Die Behandlung des aktiven Morbus Crohn mit Anti-TNF- α -Antikörper hat für viele Patienten dramatische Besserungen ermöglicht. Die

Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab wurde an mehreren Tausend Patienten dokumentiert. Unklarheiten bestehen zurzeit in der Langzeitwirksamkeit sowie in der Frage, mit welchen anderen immunmodulierenden Substanzen Infliximab am Besten kombiniert werden kann.

Die Entwicklung von Molekülen, die gezielt in den Entzündungsprozess eingreifen und spezifische Zytokine blockieren, hat neue Behandlungsoptionen eröffnet und gleichzeitig neue Erkenntnisse zur Pathogenese des Morbus Crohn geliefert. Für gewisse Patienten mit schwerem Verlauf haben diese Moleküle einen enormen positiven Einfluss auf ihre Krankheit ausgeübt und damit eine dramatische Verbesserung der Lebensqualität erwirkt.

Literatur

- 1 Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: Suppl 4,16-22; discussion 38.
- 2 Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274-8.
- 3 Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7 Suppl 1: S23-9.
- 4 Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease-healing of fistulae. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 4: 23-8; discussion 38.
- 5 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340: 1398-405.
- 6 Rampton DS. Management of Crohn's disease. *BMJ* 1999;319:1480-5.
- 7 Rutgeerts P. The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 1515-25.
- 8 Rutgeerts P. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease-induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 4: 9-15; discussion 38.
- 9 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337: 1029-35.