

Und anderswo ...?

Morbus Crohn: eine weitere Waffe?

Fragestellung

M. Crohn kann eine Erkrankung mit verheerenden Folgen sein, denn dabei können lebensgefährliche Strikturen, Fisteln und Abszesse auftreten. Ein Drittel der Patienten spricht nicht und ein Drittel nur vorübergehend auf die Goldstandardtherapie mit TNF-Antagonisten an. Wahrscheinlich sind Interleukin-12 und -23 an der Pathophysiologie der Erkrankung beteiligt. Ustekinumab, ein humaner Antikörper, blockiert die biologische Wirkung von IL-12 und -23. Wie sprechen Patienten mit moderatem bis schwerem M. Crohn, bei denen eine Therapie mit TNF-Antagonisten nicht wirkt, auf Ustekinumab an?

Methode

Die randomisierte, doppelblinde Studie dauerte 36 Wochen, von denen 8 als Induktions- und 28 als Erhaltungsphase dienten. Die Patienten litten seit mindestens drei Monaten an M. Crohn und wiesen einen CDAI-Score (Crohn's Disease Activity Index, maximal 600 Punkte) von 220–450 auf. In der Induktionsphase erhielten 526 Patienten i. v. 1 (n = 131), 3 (n = 131) bzw. 6 mg/kg Körpergewicht (n = 131) Ustekinumab oder Plazebo (n = 132). Während der Erhaltungsphase wurden die Patienten, unabhängig davon, ob sie auf Ustekinumab angesprochen hatten, ein weiteres Mal randomisiert und erhielten in Woche 1, 8 und 16 subkutan 90 mg Ustekinumab oder Plazebo. Primärer Endpunkt war das klinische Ansprechen, definiert als Rückgang des CDAI-Scores um mindestens 100 Punkte. Sekundärer Endpunkt war die klinische Remission, definiert als CDAI-Score von <150.

Resultate

Der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen betrug 36,6%, 34,1% und 39,7% bei einer Dosis von 1, 3 bzw. 6 mg/kg Ustekinumab im Vergleich zu 23,5% unter Plazebo (p = 0,005). Die Remissionsraten zwischen der Dosis von 6 mg und Plazebo unterschieden sich nicht. Durch die Erhaltungstherapie mit Ustekinumab oder Plazebo kam es bei 41,7 bzw. 27,4% zu einer klinischen Remission (p = 0,03). In Woche 22 sprachen 69,4 vs. 42,5% auf die Behandlung an (p = 0,001).

Probleme und Kommentar

Die Studie ist mit einer doppelten Randomisierung äusserst komplex strukturiert. Die Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Ustekinumab ansprachen, taten dies auch nicht in der Erhaltungsphase. Nur 336 Patienten nahmen bis zum Studienende teil. Ferner ist zu beachten, dass bei den Respondern ab Woche 8 die Prednisonosis reduziert werden musste. Die anderen Standardbehandlungen wurden jedoch fortgesetzt. Die Resultate mögen bescheiden erscheinen, aber alle Patienten waren gegen TNF-Antagonisten resistent. Einzige Bedenken: Es traten schwere Infektionen auf (Rektal- und Vaginalabszesse), die jedoch bereits durch M. Crohn allein begünstigt werden. Und schliesslich wurde die Studie von der Pharmafirma Janssen gesponsert. Ein weiterer kleiner Hoffnungsschimmer?

Sandborn W, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *New Engl J Med.* 2012;367:1519–28. / AdT

Erwartungen von Patienten mit unheilbarem Krebs an eine Chemotherapie: falsche Hoffnungen

Über 1000 Patienten mit als unheilbar diagnostiziertem Lungen- oder Darmkrebs wurden zu ihrer Auffassung bezüglich der Wirksamkeit einer Chemotherapie befragt. 69% der Patienten mit Lungen- und 81% derjenigen mit Darmkrebs hatten nicht verstanden, dass die Chemotherapie sie nicht heilen würde. Da mag man sich fragen, wie in diesen drei angesehenen Bostoner Spitälern wohl die Aufklärung ausgesehen hatte. Vor einigen Monaten wurde aus einem in Swiss Medical Forum als Zusammenfassung erschienenen Artikel deutlich, dass lediglich 30% der Onkologen mit ihren Patienten über Probleme am Lebensende sprechen. Das ist wirklich beunruhigend und vielleicht ein Beispiel für eine Flucht aus der Verantwortung ...

Weeks JC, et al. *New Engl J Med.* 2012;367:1616–25. / AdT

Aspirin und Prostatakrebs: ein weiteres erstaunliches Resultat!

Etwa 6000 Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs wurden entweder chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt. 37% von ihnen erhielten Antikoagulantien: Vitamin-K-Antagonisten, Clopidogrel, Enoxaparin und/oder Aspirin. Nach einem 70-monatigen Follow-up betrug die krebspezifische Mortalität in der Gruppe mit Antikoagulation 3%, in der Gruppe ohne 8%. Nach 10 Jahren war der Unterschied bei Hochrisikopatienten noch deutlicher: 4 vs. 19%

(p < 0,01). Eine Untergruppenanalyse deckte auf, dass Aspirin den wichtigsten Faktor zur Reduktion der Mortalität darstellte. Bei all diesen «Antikrebswirkungen» sollte man Aspirin wohl bald dem Trinkwasser beimischen ...

Choe K, et al. *JCO August 27, 2012; JCO.2011.41.0308.* / AdT

Eine neue Niere – aus dem Labor?

Der Mangel an Spenderorganen wird für Dialysepatienten, die auf eine Transplantation warten, zunehmend problematischer. Daher werden derzeit zahlreiche Bioengineeringstudien zur Herstellung von Nephronen im Labor durchgeführt. In einer experimentellen Studie verwendeten Xinaris et al. isolierte Zellen einer gemischten Zellkultur aus einer embryonalen Mäuseniere. Nach 5-tägiger, durch Wachstumsfaktoren beschleunigter In-vitro-Kultur wurden die Zellen in der Nierenkapsel einer immuntoleranten Ratte reimplantiert. Drei Wochen nach der Implantation und einer Behandlung mit Wachstumsfaktoren differenzierten sich die embryonalen Kulturen in Glomeruli und Tubuli und verfügten vorübergehend über die Fähigkeit zur Filtration und Resorption sowie über EPO-produzierende Zellen. Trotz zahlreicher Einschränkungen ebnet diese Studie weiteren Fortschritten in der Biogenese von Glomeruli bei Säugtieren den Weg.

Xinaris C, et al. *JASN.* 2012;23:1857–68; published ahead of print October 18, 2012, doi:10.1681. / SdS

Autoren in dieser Ausgabe: Antoine de Torrenté (AdT), Sophie de Seigneux (Service de Néphrologie, HUG, [SdS])