

Editorial

# Morbus Crohn – Fragen zur Sicherheit und Effektivität von Infliximab

Eduard F. Stange

**S**eiderer und Koautoren beleuchten in dieser Ausgabe des Deutschen Ärzteblattes den Einsatz von Infliximab, einem chimären Tumornekrosefaktor- $\alpha$ - (TNF- $\alpha$ -)Antikörper, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn. Für die Behandlung dieser Erkrankung ist Infliximab zugelassen ebenso wie für die Therapie der rheumatoiden Arthritis. Letztere kann auch mit Etanercept, einem rekombinanten TNF-Rezeptor/Immunglobulin-G-Fusionsprotein, behandelt werden, das bei M. Crohn laut Studienlage offenbar nicht wirksam ist. Für die Behandlung der Colitis ulcerosa ist der Antikörper nicht zugelassen. Die Bewertung dieser Biologika ist noch im Gang. Daher soll auf einzelne Aspekte dieser neuen Therapieform kritisch näher eingegangen werden.

## Schwere lebenslange Erkrankung

Der Morbus Crohn ist eine gravierende, lebenslange Erkrankung. Für die betroffenen, meist jungen, Patienten ist die Krankheit mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität im privaten wie beruflichen Bereich verbunden. Die Ätiologie dürfte auf einer teilweise genetisch determinierten Barrierestörung der Mukosa gegenüber kommensalen Darmbakterien beruhen (4, 13). Für die oft diskutierte primäre „Dysregulation“ des intestinalen Immunsystems gibt es keinen Beleg. Die Schleimhautschädigung re-

sultiert offenbar aus der bakteriell induzierten Aktivierung von Granulozyten, durch Freisetzung von Proteasen und freien Sauerstoffradikalen sowie durch T-Zellen, teilweise mittels Zytokinen wie TNF- $\alpha$ . Entsprechend richtet sich die bisherige Standardtherapie in erster Linie gegen diese Entzündungskaskade, sei es mit Aminosalizylaten, Corticosteroiden oder Immunsuppressiva, wie Azathioprin beziehungsweise Infliximab, einem monoklonalen TNF- $\alpha$ -Antikörper. Letzterer neutralisiert nicht nur im Rahmen einer Immunmodulation lösliches TNF- $\alpha$ , sondern wirkt offenbar durch Apoptoseinduktion von Entzündungszellen immunsuppressiv.

In der Regel wird der mäßig aktive Morbus Crohn mit Aminosalizylaten therapiert, bei höherer Aktivität mit topischen (Budesonid) oder systemischen Steroiden. Etwa die Hälfte dieser so behandelten Patienten wird steroidabhängig und benötigt eine Therapie mit Azathioprin oder, in zweiter Linie, Methotrexat. Bei Therapieversagen bleibt im Wesentlichen die chirurgische Option oder, als konservative Alternative, Infliximab. In der initialen kontrollierten Studie erreichten allerdings nur 33 Prozent der mit Infliximab therapierten Patienten nach vier Wochen eine Remission (12), im Vergleich zu vier Prozent in der Placebogruppe. Auch in der optimalen Dosis von 5 mg/kg waren weniger als die Hälfte der Patienten in Remission; bei

der doppelten Dosis von 10 mg/kg war der Unterschied in den Remissionsraten zur Placebogruppe nicht signifikant. Nach zwölf Wochen war kein Effekt mehr feststellbar, das heißt, die Wirkung hält etwa über einen Zeitraum von acht Wochen an.

Diese eher mäßigen Ergebnisse waren nicht durch eine Selektion schwerer Verläufe erklärbar, weil nur 28 der 108 Patienten mindestens 20 mg Prednisonäquivalent erhalten hatten. Diese Remissionsraten sind nicht besser, sondern eher schlechter als die mit systemischen Corticosteroiden. Es fehlt sowohl eine direkte Vergleichsstudie beider Therapieprinzipien als auch eine Studie bei steroidrefraktären Verläufen, sodass zwar die Wirksamkeit, von Infliximab, nicht aber die Überlegenheit gegenüber Steroiden wissenschaftlich belegt ist.

## Keine dauerhafte Remission unter Infliximab

Die einzige kontrollierte Studie zum Langzeitverlauf des luminalen Morbus Crohn unter Infliximab zeigt (5), dass die erreichte Remission auch bei regelmäßigen Infusionen nicht von Dauer ist, nicht einmal bei den so genannten Respondern (58 Prozent der initialen Population). Nach 30 Wochen sind bei der Standarddosis von 5 mg/kg weniger als 40 Prozent, nach 54 Wochen nur noch etwa 30 Prozent der Responder in Remission. Dies entspricht 17 Prozent der initialen Studienpopulation und somit einer „Num-

Abteilung für Innere Medizin 1 (Chefarzt: Prof. Dr. med. Eduard Stange), Robert Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

ber needed to treat“ von etwa 6. Das heißt, zur Erhaltung der Remission bei einem Patienten müssen sechs Patienten therapiert werden, fünf rezidivieren trotz kontinuierlicher Therapie.

Der erweiterten Auswertung der Studie (9) ist darüber hinaus zu entnehmen, dass die Patienten bei Verschlechterung nicht nur eine automatische Dosiserhöhung von Infliximab, sondern auch systemische Corticosteroide erhielten. Somit war das Therapieergebnis in diesen Fällen auf eine additive Medikation von Steroiden und Infliximab zurückzuführen. Bei Fistelproblemen ist Infliximab ebenfalls wirksam, wenn auch die erwähnten Einschränkungen bezüglich eher bescheidener Langzeitergebnisse hier ebenfalls gelten (10) und die Fistelchirurgie keineswegs ersetzt wird.

Keines der Standardmedikamente bei Morbus Crohn ist nebenwirkungsfrei: Aminosalizylate können, wenn auch selten, zu Perikarditis oder interstitieller Nephritis führen, Steroide zu cushingoiden Nebeneffekten und Azathioprin zu Panzytopenie, Pankreatitis und Hepatitis. Die diesbezügliche Problematik bei Infliximab gibt dem allerdings eine neue Dimension.

## Nebenwirkungen

Der chimäre Antikörper löst bei bis zu 61 Prozent der Patienten eine Antikörperreaktion gegen die Mauskomponente des Proteins aus (2), die für Infusionszwischenfälle und Serumkrankheit, aber auch den Wirkungsverlust ursächlich sein dürfte. Die beobachtete Reaktivierung einer Tuberkulose wäre auch unter Steroiden oder anderen Immunsuppressiva zu erwarten, weniger allerdings die in mehr als 30 Prozent der Patienten auftretenden behandlungspflichtigen Infektionen; insgesamt wurden vier Prozent als „schwer“ eingestuft (5). Diese reichen von Sepsis bis zu opportunistischen Infektionen wie Coccidiomykose oder Histoplasmose. Eindrücklich war auch die eigene Erfahrung mit einer fatalen Staphylokokkenpneumonie nach Infliximab (6).

Nach einer Serie von warnenden „Dear Doctor Letters“ hat die ameri-

kanische Food and Drug Administration kürzlich auf neue gravierende hämatologische Nebenwirkungen sowie demyelinisierende Erkrankungen hingewiesen, die European Medicine Evaluation Agency dürfte bald nachziehen.

Die initiale Beobachtung in Deutschland (1) von 44 unerwünschten Ereignissen nach Infliximab mit tödlichem Ausgang (bis September 2002) wurde zwischenzeitlich bestätigt. In der Mayo-Klinik lag die Gesamtletalität nach Infliximab bei zwei Prozent (10/500) (3), davon ist die Hälfte nach Ansicht der Autoren möglicherweise auf Infliximab zurückzuführen. Auch in Stockholm lag die Letalität bei 2,8 Prozent (6/217) (8). Bei diesen tödlichen Komplikationen war häufig eine Sepsis der klinische Auslöser.

Auch in der Rheumatologie ist diese Problematik vorhanden, so hat sich die Inzidenz einer schweren Infektion nach Einführung der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren von 0,008 auf 0,181 drastisch erhöht (7).

## Fazit

Infliximab ist effektiv bei einer Subgruppe von Patienten, die von diesem Medikament profitieren und es nicht missen wollen. Andererseits muss dieser Aspekt abgewogen werden gegenüber Nebenwirkungen, die auch tödliche Sepsis- und Tuberkuloseverläufe miteinschließt.

Weder die Langzeitresponder noch die mit schweren Nebenwirkungen können bisher auf molekularer Basis a priori identifiziert werden. Daher ist die zurückhaltende Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten bezüglich Infliximab (11) nach wie vor berechtigt. Vor jeder Anwendung ist ärztliches Augenmaß sowie eine hinreichende Aufklärung über die Nebenwirkungen zu fordern. Ebenso sollte ein firmenunabhängiges Register über unerwünschte Nebenwirkungen (UAW-Register) obligat sein.

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskript eingereicht: 14. 12. 2004; revidierte Fassung angenommen: 16. 12. 2004

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 826–827 [Heft 12]

## Literatur

- Andus T, Stange EF, Hoffler D, Keller-Stanislawski B: Suspected cases of severe side effects after infliximab (Remicade) in Germany. *Med Klin* 2003; 15: 429–436.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Hagens G, Carbonez A, Rutgeerts P: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601–608.
- Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine W, Egan LJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease – the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31.
- Girardin SE, Hugot JP, Sansonetti PJ: Lessons from NOD2 studies: towards a link between Crohn's disease and bacterial sensing. *Trends Immunol* 2003; 24: 652–658.
- Hanauer SB, Fegan BG, Lichtenstein GR et al. and the ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
- Herrlinger KR, Borutta A, Meinhardt G, Stange EF, Fellermann K: Fatal staphylococcal sepsis in Crohn's disease after infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 655–606.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P: Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 617–621.
- Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM et al.: Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm Country. *Gut* 2004; 53: 849–853.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al.: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–413.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al.: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–885.
- Stange EF, Schreiber S, Fölsch UR et al.: Diagnostik und Therapie des M. Crohn – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 19–63.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al. and Rutgeerts PJ for the Crohn's disease cA2 Study Group: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035.
- Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M et al.: NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658–1664.

Anschrift des Verfassers:

**Prof. Dr. med. Eduard F. Stange**

Klinik für Innere Medizin I

Robert Bosch-Krankenhaus

Auerbachstraße 110

70376 Stuttgart

E-Mail: eduard.stange@rbk.de