

Infliximab-Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Immunmodulatoren

Aktuelle Therapieempfehlungen einer Schweizer Expertengruppe

Prof. Dr. med. Christoph Beglinger, Basel
Dr. med. Janek Binek, St. Gallen
Prof. Dr. med. Christian Braegger, Zürich
Prof. Dr. med. Pierre Michetti, Lausanne
Prof. Dr. med. Gerhard Rogler, Zürich
Prof. Dr. med. Bernhard Sauter, Zürich
Prof. Dr. med. Frank Seibold, Bern
PD Dr. med. Alex Straumann, Olten

Infliximab (Remicade®) ist ein zentraler Bestandteil des Managements entzündlicher Darmerkrankungen (IBD, inflammatory bowel diseases) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der vorliegende Text enthält Expertenempfehlungen für die Praxis zum Einsatz von Infliximab bei der Behandlung von Morbus Crohn und einen Überblick über die aktuelle Datenlage.

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG₁-Antikörper mit hoher Affinität und Spezifität gegenüber Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α). Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass Infliximab bei Patienten mit moderaten bis schweren IBD, die bezüglich Standardtherapien mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva refraktär sind, eine klinische und endoskopische Remission bewirkt (1–5). Klinische Endpunkte sind die Induktion und Aufrechterhaltung der klinischen Remission, Abheilung der Darmschleimhaut und die Linderung perianaler Krankheitssymptome sowie die Einsparung von Kortikosteroiden beziehungsweise der Verzicht darauf.

Infliximab ist seit 1999 für die Behandlung von Morbus Crohn mit schwerer Krankheitsaktivität und seit 2006 auch für die Behandlung von aktiver Colitis ulcerosa (mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität) zugelassen¹. Anfänglich wurde Infliximab im sogenannten episodischen Therapieschema angewendet: ein bis drei Infusionen zur Induktion der Remission, danach weitere Infusionen bei einer erneuten Zunahme der Krankheitsaktivität. Dies führte dazu, dass Infliximab je nach Bedarf beziehungsweise Symptomatik zum Teil in unregelmässigen und langen Abständen verabreicht wurde. Dieser Ansatz führte bei Patienten

gehäuft zur Bildung von Antikörpern gegen den Proteinwirkstoff (sogenannte ATI, antibodies to infliximab). Diese können das Risiko für Infusionsreaktionen signifikant erhöhen und ab einer gewissen Serumkonzentration zu einem klinischen Wirkverlust führen (4, 5). Um die Antikörperbildung zu minimieren, wurde in der Praxis eine Begleittherapie mit Immunmodulatoren wie Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) empfohlen.

Neue Daten zu Infliximab bei regelmässiger, alle acht Wochen erfolgender Anwendung (Erhaltungstherapie, scheduled maintenance therapy) zeigen eine tiefe Antikörperbildungsrate und keinen klaren Vorteil einer Kombination mit Immunmodulatoren (6–8). Neue Berichte über das Auftreten aggressiver Lymphome, wie HSTCL bei jungen Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus Infliximab und Azathioprin/6-MP behandelt wurden (9, 10), führten dazu, dass Nutzen und Risiken einer Kombinationstherapie von Infliximab und Immunmodulatoren zurzeit kritisch überdacht werden².

Im Folgenden werden die Empfehlungen der Expertengruppe zur Kombinationstherapie (Infliximab plus AZA) versus Monotherapie (Infliximab) und zum episodischen versus regelmässigen Einsatz von Infliximab dargelegt.

Empfehlungen der Expertengruppe

A: Bei AZA/6-MP-naiven Patienten: Infliximab-Monotherapie oder vorübergehende Kombinationstherapie mit AZA/6-MP (Brückenfunktion)

■ Bei AZA/6-MP-naiven Patienten mit aktivem (luminalem oder fistulierendem) Morbus Crohn, bei denen durch die Krankheitsaktivität bedingt der Einsatz eines TNF- α -Inhibitors indiziert ist, kann mit einer Infliximab-Monotherapie begonnen werden (cave: Limitationstext gemäss BAG). Im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit regelmässigen Infliximabinfusionen besteht nach heutiger Datenlage keine Indikation für eine Kombinationstherapie mit AZA/6-MP (6–8). Ein Einsatz von AZA oder 6-MP zur Reduktion der ATI-Bildung während einer Infliximab-Erhaltungstherapie wird nicht empfohlen. Es gibt keine verlässlichen Hinweise, dass

AZA bei einer Dauertherapie allergische Reaktionen verhindert (1, 11).

■ Bei AZA-naiven Patienten, bei denen eine Infliximabgabe in Kombination mit AZA als Überbrückung (bridge strategy) bis zum Einsetzen der Wirkung von AZA vorgesehen ist, kann die Strategie einer Kombinationstherapie bis zum Eintreten der AZA-Wirkung in Betracht gezogen werden (12).

B: Bei bestehender Kombinationstherapie (Infliximab plus AZA/6-MP): Umstellung auf Infliximab-Monotherapie

■ Wurde die Indikation für eine Infliximab-AZA/6-MP-Kombinationstherapie bei Morbus Crohn wegen des Therapieversagens einer AZA/6-MP-Monotherapie gestellt, besteht aufgrund der aktuellen Datenlage nicht genügend Evidenz, um die Weiterführung einer Co-Medikation von AZA oder 6-MP im Rahmen einer Infliximab-Erhaltungstherapie zu rechtfertigen. Die Immunmodulatoren AZA und MP-6 tragen weder zur Steigerung der Wirksamkeit von Infliximab noch zur Vermeidung allergischer Reaktionen bei (6–8). Da für die Kombinationstherapie mit Infliximab und Immunmodulatoren aktuell keine Langzeitdaten (> 2 Jahre) vorliegen, sollte als Vorsichtsmassnahme bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn eine Infliximab-Monotherapie vorgezogen werden.

■ Bei Patienten, bei denen die Monotherapie mit Infliximab keine ausreichende Remission bewirkt, sollte die Erprobung anderer Therapien in Betracht gezogen werden.

¹ Infliximab ist in der Schweiz zugelassen bei Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis und Colitis ulcerosa. Die Zulassung zur Behandlung von Morbus Crohn bei Kindern über 6 Jahren wird erwartet (approvable letter liegt vor).

² HSTCL (hepatosplenic T-Cell lymphoma) ist eine seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms. Es liegen bis anhin keine Berichte über Fälle von HSTCL bei einer Infliximab-Monotherapie vor, es sind jedoch Fälle bei einer Azathioprin-Monotherapie bekannt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Infliximab und HSTCL kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Generell sind mit Immunsuppressiva behandelte Patienten einem erhöhten Lymphomrisiko ausgesetzt.

C: Vom episodischen Einsatz von Infliximab wird generell abgeraten

■ Bei der regelmässigen Verabreichung von Infliximab (scheduled maintenance therapy) bleiben mehr Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen in Remission als bei episodischer Behandlung. Die Überlegenheit gegenüber einem episodischen Einsatz von Infliximab betrifft die Mehrheit der klinischen Endpunkte. Eine episodische Infliximab-Therapie-Strategie sollte aufgrund der aktuellen Datenlage die Ausnahme (z.B. bridge strategy) bleiben (4, 6, 13).

Aktuelle Datenlage

Die derzeitige Datenlage lässt den Schluss zu, dass bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa die Antikörperbildung gegen Infliximab (ATI) und die hierdurch bedingten Nebenwirkungen mithilfe einer regelmässigen Erhaltungstherapie mit Infliximab verringert werden können. Wie die ACCENT1-Studie belegt, ist die ATI-Bildung bei episodischer Anwendung wesentlich ausgeprägter als bei einer regelmässigen durchgeführten Erhaltungstherapie (scheduled maintenance therapy): 28 Prozent versus 9 Prozent (1). Weitere Studien bestätigen diesen Trend (4, 5, 14). Gleichzeitig lässt sich durch regelmässig wiederholte Infusionen die Wirksamkeit einer Infliximabtherapie optimieren (3, 13). Der grössere klinische Nutzen der Dauertherapie zeigt sich in einer guten bis sehr guten klinischen Remission und ist endoskopisch an einem schnelleren Rückgang des entzündlichen Geschehens abzulesen. Die Infliximab-Dauertherapie besteht aus einer Induktionsphase mit Infusionen in den Wochen 0, 2 und 6 und darauffolgenden Wiederholungsinfusionen alle sechs bis acht Wochen. Der Einsatz von Infliximab erfolgt in der Regel bei IBD-Patienten, bei denen eine vorangegangene Therapie mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-MP versagt hat. In der Praxis hat sich eine Co-Medikation mit Immunmodulatoren durchgesetzt, mit dem Ziel, die ATI-Bildung zu reduzieren somit das Risiko infusionsbedingter Komplikationen zu verringern und die Wirkung von Infliximab zu erhöhen. Bewährt haben sich die langsam wirksamen Purinanaloga Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6-MP) sowie Methotrexat (MTX). Sicherheit und Wirksamkeit einer solchen Kombinationstherapie sind jedoch über Zeiträume von 54 Wochen hinaus (bzw. bei mehr als 8 Infusionen in Folge) bis heute nur unzureichend belegt (15). Die bisherigen Empfehlungen für den Einsatz von Immunsuppressiva bei der Erhaltungstherapie

mit Infliximab bei aktivem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa basieren auf Ergebnissen klinischer Studien mit einem episodischen Einsatz von Infliximab. Diese zeigten, dass die Bildung von Anti-Infliximab-Antikörpern im Serum nach einer Infliximabinfusion deutlich niedriger ausfiel, wenn die Patienten gleichzeitig mit Immunmodulatoren wie Azathioprin oder 6-MP behandelt wurden (4, 13). Ebenfalls nur für den episodischen Einsatz von Infliximab trifft die Schlussfolgerung zu, dass Infliximab in Gegenwart von Immunmodulatoren eine verlängerte Wirkungsdauer aufweist (1, 4).

Dagegen liegt Evidenz vor für die Annahme, dass AZA die Raten der ATI-Bildung bei regelmässigen Infliximabinfusionen (Erhaltungstherapie) nur unwesentlich beeinflusst (6, 11, 14). Des Weiteren trägt AZA unter diesen Bedingungen nicht zu einer weiteren Verbesserung der klinischen Parameter bei (7). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die durch eine Kombinationstherapie bewirkte Remission bei IBD nur zum Teil durch die geringere Antikörperbildung erklärt werden kann (15). Vielmehr ist ein nachweisbarer Serum-Talspiegel (trough concentration) von Infliximab ausschlaggebend für den Therapieerfolg einer regelmässigen Erhaltungstherapie mit Infliximab (6). Demnach ist die Höhe des Infliximab-Serumspiegels mit dem Ausmass der klinischen Remission und der endoskopischen Besserung assoziiert. Die Arbeit von Sandborn et al. (11) liefert ein weiteres Indiz dafür, dass die Gabe von Azathioprin oder 6-MP im Rahmen einer Erhaltungstherapie nicht zu konsistenten Unterschieden in den Serum-Talspiegeln von Infliximab führt.

Die Hinweise verdichten sich, dass die Wirksamkeit beziehungsweise das Erreichen der klinischen Endpunkte in einer Kombinationstherapie aus Infliximab und Immunmodulatoren wie AZA oder 6-MP allein durch die Präsenz von Infliximab herbeigeführt wird. So ergab eine über den Zeitraum von 104 Wochen durchgeführte Studie mit Infliximab, dass Morbus-Crohn-Patienten auch sechs Monate nach Wechsel von einer Kombinationstherapie (AZA/6-MP/MTX) auf eine Infliximab-Monotherapie einen vergleichbar guten Remissionsverlauf aufweisen wie die Patienten, bei denen die Kombinationstherapie fortgesetzt wurde (8, 16). Denselben Schluss legt der Befund der GETAID-Studie nahe, bei der sich Infliximab bei kortikosteroidabhängigen Patienten mit Morbus Crohn, bei denen eine Monotherapie mit Azathioprin versagte, wegen nachlassender Wirkung als ungeeignet für eine Überbrückungstherapie (bridge strategy) erwies (12). Bei Azathioprin-naiven Patienten dage-

gen könnte sich der Einsatz von Infliximab durchaus als Zwischenlösung bis zum Greifen einer AZA-Monotherapie eignen: In der GETAID-Studie erzielten 52 Prozent der Patienten nach dreimaliger Infusion innerhalb von 52 Wochen eine vollständige Remission. Wie schon erwähnt, gehen episodische Infliximabinfusionen allerdings mit einer erhöhten Antikörperbildung einher.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nach derzeitigem Kenntnisstand eine auf regelmässigem Infusionsschema beruhende Infliximab-Monotherapie die Therapie der Wahl bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist, bei denen die Standardtherapie mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva versagt. Ob die für den Zeitraum von 54 beziehungsweise 104 Wochen klinisch bestätigte Wirksamkeit von Infliximab auch für eine sich über mehrere Jahre erstreckende Dauertherapie gilt, ist bis anhin nicht durch klinische Daten belegt. Damit Wirksamkeit und Sicherheitsprofil einer Infliximab-Dauertherapie (mit und ohne Immunsuppressiva) bewertet werden können, sind allerdings weitere kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien erforderlich, bei denen sämtliche Parameter prospektiv und anhand eines entsprechend stratifizierten Patientenguts untersucht werden. Dies war bei keiner der bisherigen Studien der Fall.

Neue Erkenntnisse werden von der SONIC-Studie erwartet. Die kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studie vergleicht die Wirksamkeit von Infliximab gegenüber Infliximab plus AZA beziehungsweise gegenüber einer AZA-Monotherapie bei Morbus Crohn (17). Die SONIC-Studie soll Aufschluss über einen möglichen frühen Einsatz von Infliximab und AZA liefern. Erste Daten sollten etwa Ende 2008 vorliegen. ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Christoph Beglinger
Department of Gastroenterology and Hepatology
University Hospital
4031 Basel
Switzerland

Potenzielle Interessenkonflikte:

Die Ausarbeitung dieser Expertenempfehlung erfolgte mit Unterstützung eines Grants der Essex Chemie AG.

Literatur:

1. Hanauer S.B. et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9517): 1541-1549.
2. Sands B.E. et al.: Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (10): 912-920.

3. Rutgeerts P. et al.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2462–1476.
4. Baert F. et al.: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 348 (7): 601–608.
5. Farrell R.J. et al.: Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 124 (4): 917–924.
6. Maser E.A. et al.: Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (10): 1248–1254.
7. Lichtenstein G. et al.: Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: Comparable Clinical Outcomes with or without concomitant immunomodulators. *Gastroenterology* 2007; 132 (4 suppl2): A-146.
8. van Assche G. et al.: Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial. *Gastroenterology* 2007; 132 (4 suppl 2): A-105.
9. Rosh J.R. et al.: Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (8): 1024–1050.
10. Mackey A.C. et al.: Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (2): 265–267.
11. Sandborn W.J. et al.: Effects of immunomodulators on pharmacokinetics and immunogenicity of infliximab administered as 3-dose induction followed by systematic maintenance therapy in IBD. *Gastroenterology* 2007; 132 (4 suppl 2): A-504.
12. Lemann M. et al.: Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID): Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1054–1061.
13. Rutgeerts P. et al.: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126 (2): 402–415.
14. Hanauer S.B. et al.: Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (7): 542–555.
15. Caviglia R. et al.: Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: Efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (59): 5238–5244.
16. van Assche G. et al.: Continuation of immunomodulators is not required to maintain adequate Infliximab efficacy in patients with Crohn's disease but may improve pharmacokinetics. *Gastroenterology* 2006; 130: A-142, Abstract #925.
17. Oldenburg B., Hommes D.: Biological therapies in inflammatory bowel diseases: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23 (4): 395–399.