

Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Nutzen und Risiko

Neben den unzweifelhaften Vorteilen immunsuppressiver Therapien gibt es bei dieser Behandlungsform auch eine Reihe von spezifischen Risiken. Nur ein Teil dieser Risiken ist durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen vermeidbar. Ein anderer Teil ist prinzipiell unvermeidbar mit der Anwendung von Immunsuppressiva verbunden, sodass die detaillierte Kenntnis der Risiken jeder Therapieentscheidung vorausgehen muss. Nur so sind eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Abwägung und eine optimale Aufklärung der Patienten möglich.

STEPHAN R. VAVRICKA UND GERHARD ROGLER

Einleitung

In den letzten 10 bis 20 Jahren hat die Behandlung mit Immunsuppressiva neben der «klassischen Behandlung» mit Glukokortikoiden in den Behandlungsalgorithmen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) einen festen Stellenwert erlangt. Immunsuppressive Therapien werden zur Remissionsinduktion bei chronisch aktiver Erkrankung und zur Remissionserhaltung eingesetzt. In den letzten Jahren wurde zudem kontrovers diskutiert, ob immunsuppressive Medikamente schon früh nach der Diagnosestellung bei allen Patienten mit CED als sogenannte «top down»-Therapie eingesetzt werden sollten, um den Erkrankungsverlauf zu verändern und möglicherweise verbesserte Chancen für eine «Ausheilung» zu haben. Dieses ursprünglich in der Rheumatologie entwickelte Konzept geht von der Annahme aus, dass dadurch eine Destruktion der Darmwandstrukturen verhindert und so Operationen vermieden werden können.

Neben den unzweifelhaften Vorteilen immunsuppressiver Therapien, wie zum Beispiel der Vermeidung von Glukokorti-

koidnebenwirkungen oder der Krankheitskontrolle bei Patienten, die nicht auf Steroide ansprechen, gibt es bei dieser Therapieform auch eine Reihe von spezifischen Risiken. So erhöht sich das Risiko, an Infektionen allgemein, an schweren und atypischen Infektionen, an Lymphomen oder auch anderen Malignomen zu erkranken. Nur ein Teil dieser Risiken ist durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen vermeidbar. Ein anderer Teil dieser Risiken ist prinzipiell unvermeidbar mit der Anwendung von Immunsuppressiva verbunden, sodass die detaillierte Kenntnis der Risiken jeder Therapieentscheidung vorausgehen muss. Nur so sind eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Abwägung und eine optimale Aufklärung der Patienten möglich.

Wann sollten Immunsuppressiva bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden?

Die Frage nach dem Nutzen der Immunsuppressiva ist zunächst eng verknüpft mit der Frage, wann sie überhaupt sinnvoll eingesetzt werden sollten. Die Diskussion der Indikation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sollte auf der Basis der gültigen Leitlinien geschehen. Man muss sich jedoch immer vor Augen halten, dass im Einzelfall, je nach den individuellen Bedürfnissen, auch von den Leitlinien abgewichen werden kann oder sogar muss.

Aktive chronisch entzündliche Darmerkrankung

Die am häufigsten angewandten Immunsuppressiva Azathioprin beziehungsweise 6-Mercaptopurin (6-MP) sind in der Therapie der «steroidabhängigen» oder «steroidrefraktären» chronisch entzündlichen Darmerkrankung inzwischen fest etabliert. Beide Substanzen wirken auf bestimmte Lymphozyten, sogenannte aktivierte T-Zellen. Die erfolgreiche Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin wird auch an einer Reduktion der Gesamtlmphozytenzahl im Differenzialblutbild deutlich. Sinkt diese nicht, so wird im Allgemeinen auch kaum ein Therapieerfolg erzielt. Dabei hilft die Gesamtleukozytenzahl, deren Bestimmung oft empfohlen wird, wenig weiter. Durch noch vorhandene Entzündung kann wegen der erhöhten Granulozyten/Neutrophilen die Gesamtleukozytenzahl normal sein, die Lymphozytenzahl aber schon massiv erniedrigt.

Im Fall des Morbus Crohn ist zunächst sicherlich immer noch ein Therapieversuch mit Glukokortikoiden (z.B. Prednison) gerechtfertigt. Manche Experten, die vor allem für einen frühen

Einsatz von TNF-Hemmern votieren, behaupten zwar, Glukokortikoide würden zur Chronifizierung des Morbus Crohn beitragen. Das ist jedoch keineswegs erwiesen. Epidemiologische Studien sprechen dagegen. Bei Colitis ulcerosa kommen zunächst lokal (bei der linksseitigen Kolitis oder Proctosigmoiditis ulcerosa)(1) oder systemisch (bei der Pancolitis ulcerosa) (2) Präparate mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) zum Einsatz. Bleibt die Therapie mit 5-ASA wirkungslos oder ist die Wirkung unzureichend, wird auch bei Colitis ulcerosa auf topische (Hydrocortison-Schaum oder Budesonid) beziehungsweise systemische Glukokortikoide (z.B. Prednison) zurückgegriffen (3, 4).

Findet sich kein Ansprechen auf Glukokortikoide, sollte vor allem bei Morbus Crohn zunächst die Frage einer Operationsindikation geprüft werden. Epidemiologische Daten zeigen, dass sich viele Patienten nach einer Operation über Jahre in Remission ohne Entzündungsschübe befinden. Man kann sich fragen, ob man selbst lieber eine jahrelange Immunsuppression mit den damit verbundenen Langzeitrissen oder eine Operation mit dem damit verbundenen Operationsrisiko befürworten würde. Besteht aber keine Operationsindikation, ist das Risiko einer Operation zu hoch oder die Länge des gegebenenfalls verlorenen Darms zu gross, sollte eine Therapie mit Immunsuppressiva zur Remissionsinduktion angeraten werden.

Immunsuppressiva (man sollte den Ausdruck «Immunmodulatoren» wirklich vermeiden, er ist schlicht beschönigend; Immunsuppressiva «modulieren» das Immunsystem nicht, sie unterdrücken Immunfunktionen) können auch zum Einsatz kommen, wenn Patienten häufiger als zweimal pro Jahr einen akuten Schub ihrer CED erleiden. Der chronisch aktive Verlauf ist durch eine persistierende, der chronisch remittierende Verlauf ist durch eine immer wieder auftretende Symptomatik gekennzeichnet.

Remissionserhaltung

Bei Morbus Crohn ist im Fall einer medikamentös induzierten Remission zu berücksichtigen, wie die Remission erreicht wurde. Nach einem ersten Schub und leichter bis mässiger Erkrankungsaktivität ist es gerechtfertigt, keinerlei remissionserhaltende Therapie einzusetzen (5, 6). Bei Patienten, bei denen eine Remission mit Azathioprin oder mit 6-MP erzielt werden konnte, sollten diese Medikamente auch zur Remissionserhaltung weiter gegeben werden (6). Dies sollte über einen Zeitraum von vier Jahren erfolgen (7).

Immunsuppressiva sollten zum Einsatz kommen, wenn Patienten häufiger als 2-mal pro Jahr einen akuten Schub ihrer CED erleiden, auf Steroide nicht adäquat ansprechen oder wenn die Erkrankung chronisch aktiv ist. Die Indikation sollte nicht zu spät gestellt werden (keine langfristige Steroidgabe; mehr als 3 Monate sind zu viel). Eine Remissionserhaltung mit Immunsuppressiva ist dann in den meisten Fällen sinnvoll.

Bei Colitis ulcerosa ist zur Remissionserhaltung das Mittel der ersten Wahl die orale/rektale Anwendung von 5-ASA (8). Als weitere wirksame remissionserhaltende Therapeutika für die komplizierte Colitis ulcerosa haben sich Immunsuppressiva (9, 10) und Infliximab (11, 12) erwiesen.

Wie werden Immunsuppressiva bei CED dosiert, und welche Nebenwirkungen haben sie?

Azathioprin und 6-Mercaptopurin (6-MP)

Azathioprin wird normalerweise in einer Dosierung von 2 bis 2,5 mg/kg KG und Tag – oder alternativ 6-MP in einer Dosierung von 1 bis 1,5 mg/kg KG und Tag – eingesetzt (13, 14). Mit einem Wirkungseintritt durch das aktive Stoffwechselprodukt beider Substanzen, die 6-Thioguanin-Nukleotide (6-TGN), ist dabei frühestens nach 6 bis 10 Wochen und mit einer maximalen Wirkung erst nach 12 bis 24 Wochen zu rechnen. Bei schweren Schüben einer CED ist daher der Nutzen einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin oder 6-MP durch den langen Zeitraum bis zum Wirkeintritt eingeschränkt. Etwa 50 bis 60 Prozent (nach neueren Studien evtl. sogar weniger) der Patienten erreichen mit diesen beiden Medikamenten (die im Grunde eines sind: 6-Mercaptopurin entsteht aus dem Azathioprin über 2 Zwischenschritte im Stoffwechsel des Menschen) eine Remission. Bei Patienten, die auch nach sechs Monaten unter Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin keine Remission erreicht haben, sollte diese Therapie beendet werden: Trotz Wirkungslosigkeit wird diese Therapie bisweilen fortgeführt und – einmal begonnen — mit anderen Medikamenten ergänzt. Dies ist jedoch nicht sinnvoll, da sie dann nichts nützen und nur die mit ihnen verbundenen Risiken zur Wirkung kommen.

Sowohl Azathioprin als auch 6-MP sind für langfristige Therapien und damit auch zur Remissionserhaltung geeignet. Die Wirksamkeit beider Substanzen beim chronisch aktiven Verlauf ist sehr gut nachgewiesen (15). Auch noch nach 4 Jahren ist ein positiver Effekt der Substanzen zu verzeichnen (7, 16). Die häufigsten Nebenwirkungen von Azathioprin, die zu den meisten Therapieabbrüchen führen, sind Übelkeit, Erbrechen und Magendruck. Bei diesen Symptomen ist ein Therapieversuch mit 6-MP gerechtfertigt. Bei einer einschleichenden Dosierung (z.B. 50 mg pro Tag, dann 100 mg pro Tag und dann 150 mg pro Tag über jeweils eine Woche) wird über weniger gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet, ohne dass dies durch Studien eindeutig belegt wäre. Da 6-MP ein Stoffwechselprodukt des Azathioprins ist und nur die Hälfte der Substanz dosiert wird (siehe oben, Dosierung), ist offensichtlich, dass 50 Prozent des Azathioprins zu Stoffwechselprodukten werden, die keine Wirkung besitzen, wohl aber Nebenwirkungen verursachen können. Daher wäre es an sich sinnvoll, alle Patienten mit 6-Mercaptopurin zu behandeln. 6-MP ist aber (in deutlich höherer Dosierung) nur zur Behandlung von Leukämien zugelassen. Patienten erschrecken regelmässig, wenn sie den Beipackzettel von 6-MP (in der Schweiz: Puri-Nethol®) lesen. Der Hinweis, dass im Körper ohnehin immer 6-MP entsteht, hilft hier wenig. Da Puri-Nethol® zudem teurer und

für CED nicht zugelassen ist, wird fast immer zunächst Azathioprin eingesetzt. Bei 3 Prozent der Patienten tritt unter Azathioprineinnahme eine Hepatitis auf, ebenfalls bei etwa 3 Prozent eine Pankreatitis. Bei Hepatitis (im Sinne von erhöhten Leberwerten) kann ein Wechsel auf 6-MP versucht werden. Bei Pankreatitis ist dieser kontraindiziert. In diesem Fall kann die immunsuppressive Therapie mit beiden Substanzen nicht durchgeführt werden. Bei Absetzen der Substanzen klingen sowohl Pankreatitis wie Hepatitis normalerweise schnell ab. Die Pankreatitis kann nur dann einen schweren Verlauf nehmen, wenn der Zusammenhang nicht erkannt wird und die Therapie trotz typischer Symptomatik (zunächst nur stärkste gürtelförmige Oberbauchschmerzen ohne CRP) fortgesetzt wird. Die routinemässige Bestimmung der Lipase oder Amylase ist sinnlos. Bei vielen Patienten mit CED findet sich eine leichte Erhöhung, die ohne Konsequenzen ist. Die Klinik geht auch dem Anstieg der Enzyme voraus oder läuft parallel.

Die Bestimmung der Transaminasen ist jedoch unter Therapie mit Azathioprin und 6-Mercaptopurin in regelmässigen Zeitintervallen essenziell. Die Hepatitis ist klinisch meist symptomlos. Auch eine noduläre Transformation der Leber oder eine Venocclusive Disease (VOD) tritt selten ein. Sie kann durch die regelmässigen Laboruntersuchungen häufig rechtzeitig erkannt werden und ist dann reversibel. Leberveränderungen treten besonders bei jüngeren Männern auf, bei denen ein längeres Stück des terminalen Ileums operativ entfernt wurde. Warum das so ist, versteht man bis heute nicht.

Mit dieser immunsuppressiven Therapie sind nicht selten auch Muskel- und Gelenkschmerzen verknüpft. Wenn diese als extraintestinale Manifestationen der CED fehlgedeutet werden, führt das bisweilen zu einer Dosissteigerung der immunsuppressiven Therapie, zu verstärkten Nebenwirkungen und schliesslich toxischen Effekten.

Azathioprin und 6-MP werden über die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT tritt unter Therapie mit Azathioprin im Verlauf häufig eine schwere Leukopenie auf (17). Dies ist insbesondere bei einer homozygoten Mutation im TPMT-Gen der Fall, die bei zirka 0,3 Prozent der Bevölkerung vorliegt. Die Mehrzahl der Leukopenien unter Azathioprin/6-MP-Therapie (etwa 80%) entsteht jedoch unabhängig vom TPMT-Genotyp (17). Daher ist eine regelmässige Blutbildkontrolle unter der Therapie notwendig. Diese sollte während der ersten 2 Monate wöchentlich und dann weiterhin in regelmässigen Abständen durchgeführt werden. Auch nach 2 Jahren Therapiedauer kann die Leukopenie noch auftreten. Möglicherweise können Virusinfekte die Leukopenie auch triggern. Jedenfalls darf man sich unter dieser immunsuppressiven Therapie im Hinblick auf die Blutbildveränderungen *nie* in Sicherheit wiegen. Eine Knochenmarkdepression kann auch nach Jahren auftreten.

Unter der Therapie mit Azathioprin tritt eine Lymphopenie auf, die wie oben beschrieben therapeutisch erwünscht ist. In der Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva kann diese Lymphopenie so ausgeprägt sein, dass die T-Helferzellenzahl unter 200/µl absinkt, was einer Gesamtlympho-

Risiken einer Therapie mit Azathioprin sind Pankreatitis, Hepatitis und Knochemarksuppression. Es tritt eine Lymphopenie auf, die so ausgeprägt sein kann, dass die T-Helferzellenzahl unter 200 µl absinkt und eine schwere Immundefizienz (im Prinzip ein AIDS-Stadium) entsteht. Daher sollte gelegentlich ein Differenzialblutbild durchgeführt werden, das eine Abschätzung der T-Helferzellenzahl ermöglicht. Die Dosisanpassung bei niedrigen Lymphozytenzahlen (< 500/ml) kann schweren Infektionen vorbeugen.

zyten-Zahl im Differenzialblutbild unter 600/µl entspricht. Es ist offensichtlich, dass hierunter eine schwere Immundefizienz entstehen muss. Die Gesamtleukozytenzahl ist hier leider wie oben beschrieben nicht aussagekräftig, da diese durch einen hohen Neutrophilenanteil (als Entzündungsreaktion) noch normal sein kann, wenn bereits eine ausgeprägte Lymphopenie vorliegt. Daher sollte gelegentlich ein Differenzialblutbild durchgeführt werden, das eine Bestimmung der Gesamtlymphozytenzahl und eine Abschätzung der T-Helferzellenzahl ermöglicht.

Methotrexat

Alternativen, die bei Nichtansprechen auf Azathioprin/6-MP eingesetzt werden können, sind Methotrexat oder Anti-TNF-Antikörper (18). Methotrexat ist ein Folsäureantagonist. Es wird initial in einer Dosis von 25 mg pro Woche parenteral empfohlen (18, 19). Die Applikation kann i.m., s.c. oder i.v. erfolgen. Die intestinale Resorptionsquote von Methotrexat liegt zwischen 20 und 80 Prozent und ist bei oraler Gabe schlecht abschätzbar. Daher muss es parenteral verabreicht werden. Trotz der relativ geringen Methotrexatdosis wird vielfach zu einer oralen Einnahme von 5 mg Folsäure am Tag nach der Methotrexatapplikation angeraten. Es ist darauf zu achten, dass hier nicht Folsäure eingenommen wird, da diese deutlich potenter ist und den Methotrexateffekt weitgehend aufheben könnte. Mit Methotrexat kann insgesamt bei zirka 40 Prozent der Patienten eine Remission induziert werden (19). Ist eine Remission erreicht, kann die Dosierung auf 15 mg pro Woche parenteral reduziert werden (6).

Bei der Gabe von Methotrexat treten bei etwa 20 Prozent der behandelten Patienten deutliche Nebenwirkungen auf (19, 20), die zum Therapieabbruch zwingen. Wie bei Azathioprin und 6-MP sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Durchfälle und Bauchschmerzen. Darüber hinaus finden sich erhöhte Transaminasen, zentralnervöse Symptome und vermehrte Infektionen.

Eine der aufgrund der Konsequenzen wichtigsten potenziellen Nebenwirkungen und Risiken der immunsuppressiven Langzeittherapie mit Methotrexat zur Remissionserhaltung bei CED ist die Entwicklung einer Leberfibrose oder Leberzirrhose. Eine Metaanalyse zeigte ein Gesamtrisiko von bis zu 7 Prozent für die

Bei Methotrexattherapie sind vor allem Knochenmarksuppression, Hepatotoxizität und Pneumonitis als Risiken zu berücksichtigen. Die Gabe sollte parenteral erfolgen. Ab einer Kumulativdosis von 5 g ist mit vermehrten Nebenwirkungen (zusätzlich Fotosensibilität und Polyneuropathie) zu rechnen.

Entwicklung einer Leberzirrhose bei einer niedrig dosierten Methotrexattherapie bei Patienten mit Psoriasis (21). Diese Zahlen erscheinen jedoch aufgrund der Erfahrungen bei CED als deutlich zu hoch (22, 23). Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte nur ein Fibrose-/Zirrhoserisiko von etwa 1 Prozent gefunden werden (24). Eine Erhöhung der Transaminasen bis zum Dreifachen des Normalwerts findet sich unter Methotrexat in bis zu 8 Prozent der Behandelten, ist jedoch weder spezifisch noch sensitiv für die Entwicklung einer Fibrose. Eine reversible Knochenmarksuppression wird in bis zu 5 Prozent der Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden. Die Situation bei CED dürfte ähnlich sein, wurde jedoch nie in Anwendungen, die über mehr als ein Jahr dauerten untersucht. Bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz, einem Folsäuremangel oder einer Behandlung mit Trimethoprim ist das Risiko einer Knochenmarkinsuffizienz erhöht. Die immunsuppressive Therapie mit Methotrexat kann zudem das seltene, aber lebensbedrohliche Krankheitsbild einer Methotrexatpneumonitis verursachen. Eine solche Pneumonitis wurde in weniger als 5 Prozent der behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet. Sie kann aber zu jedem Zeitpunkt der Behandlung, also sowohl sehr früh wie auch sehr spät im Verlauf, auftreten. Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Methotrexat wird die Pneumonitis leicht mit einer infektiösen Pneumonie verwechselt. Bisher ist jedoch nur über sehr wenige Fälle von Pneumonitis bei Patienten mit CED berichtet worden (25).

Da Knochenmarksuppression, Hepatotoxizität und Pneumonitis zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten können, ist zu einer kontinuierlichen Überwachung (Transaminasen, Differenzialblutbild, Auskultation) der Patienten zu raten, auch wenn bereits seit Monaten eine stabile Dosis gegeben wird.

Aufgrund der Teratogenität von Methotrexat sollte eine Schwangerschaft während der und innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Methotrexattherapie vermieden werden. Auch Stillen ist kontraindiziert.

Die Folsäuresubstitution führt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu weniger gastrointestinalen Symptomen und Knochenmarksuppression, beeinflusst jedoch Hepatotoxizität und Pneumonitisrisiko nicht.

Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper

Anti-TNF-Antikörper bewirken durch die Neutralisierung des proentzündlichen Botenstoffs Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) eine Immunsuppression. Sie betrifft neben dem T-Zell-System

auch das System der Makrophagen, also die angeborene Immunität. Der erste als Therapeutikum entwickelte und zugelassene Anti-TNF-Antikörper, Infliximab, wird normalerweise in einer Dosierung von 5 mg/kg KG als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 2 und 6 und dann weiter alle 8 Wochen verabreicht (26, 27). Initial ist eine Ansprechrate von zirka 60 Prozent und eine Remissionsrate von etwa 40 Prozent zu erwarten (27). Die dauerhaften Remissionsraten liegen bei zirka 30 Prozent (28). Der Wirkungseintritt erfolgt meist innerhalb von 2 Wochen und hält 8 bis 10 Wochen an. Eine regelmässige Gabe alle 8 Wochen ist der episodischen Gabe wegen des Risikos der Antikörperentwicklung und Wirkungsabschwächung klar vorzuziehen (29). Bei einer regelmässigen Gabe müssen keine Immunsuppressiva gleichzeitig mit verabreicht werden, um der Wirkabschwächung oder allergischen Reaktionen vorzubeugen. Hier sind in der letzten Zeit Bedenken wegen des Risikos der Entstehung eines hepato-splenischen T-Zell-Lymphoms entstanden. Auch bei der fulminanten Kolitis hat sich eine Anti-TNF-Therapie als wirksam erwiesen (30, 31). Ob einer Anti-TNF- oder einer Ciclosporintherapie hier der Vorzug zu geben ist, muss zurzeit offenbleiben.

Alternativ kommen bei Morbus Crohn zwei neuere Anti-TNF-Antikörper zum Einsatz: Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg zweimal wöchentlich subkutan (Beginn mit 160 mg und 80 mg) (32) oder Certolizumab pegol in einer Dosierung von 400 mg alle 4 Wochen. Die Effektivität aller drei Antikörper in der Therapie des komplizierten Morbus Crohn dürfte ähnlich sein, worauf die publizierten Studien schliessen lassen.

Unter Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern wurde eine erhöhte Inzidenz von zum Teil schweren Infektionen beobachtet. Zu diesen schweren Infektionen zählen die primäre, aber auch disseminierte Tuberkulose, Pneumonien, Sepsis, Harnwegsinfekte, Abszesse und Peritonitis. Systemische Infektionen mit Zytomegalieviren, Kokzidien, Aspergillus sowie disseminierte Histoplasmose, Candidiasis, Listeriose, kutane Nokardiosen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien wurden beschrieben.

Die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose trat bei 350 von mehr als 400 000 Patienten unter Infliximabbehandlung auf (33), was ein etwa 4- bis 5-fach erhöhtes Tuberkuloserisiko bedeutet. Deshalb sollten alle Patienten vor Beginn einer Infliximabtherapie eine Röntgenuntersuchung des Thorax und einen Tuberkulostest (Quantiferon-Test) erhalten. Das Risiko der Entwicklung einer Tuberkulose hängt jedoch stark von ihrer Prävalenz und sozioökonomischen Daten ab (26).

Eine regelmässige Gabe von Anti-TNF-AK ist der episodischen Gabe wegen des Risikos der Antikörperentwicklung und Wirkungsabschwächung vorzuziehen. Bei einer regelmässigen Gabe müssen keine Immunsuppressiva gleichzeitig mit verabreicht werden, um der Wirkabschwächung vorzubeugen. Unter Anti-TNF-Antikörpern wurden vermehrt atypische schwere Infektionen wie etwa Tuberkulose beobachtet.

Eine Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern kann zur Entwicklung von Antikörpern gegen den Antikörper führen. Patienten, die nur episodisch behandelt werden, entwickeln diese Antikörper häufiger (30–61%) (34) als Patienten unter regelmäßiger Gabe (7–10%) (33). Leichte Infusionsreaktionen treten bei 16 bis 21 Prozent der Patienten unter Infliximabbehandlung auf (26). Schwere Infusionsreaktionen sind durch Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Brustschmerzen, Dyspnoe und Urtikaria gekennzeichnet.

Colombel wertete retrospektiv die Daten der ersten 500 Patienten der Mayo-Klinik aus (35). Von diesen Patienten entwickelten 2 eine fatale Sepsis und 2 weitere Patienten eine fatale Pneumonie. Insgesamt wurden 5 Todesfälle (1%) in Zusammenhang mit der Infliximabtherapie gesehen.

Ciclosporin

Bei fulminanter Colitis ulcerosa kann nach Versagen der Steroidtherapie – dies sollte nach spätestens 5 bis 7 Tagen evaluiert werden – und bei Fehlen einer Operationsindikation eine Therapie mit Ciclosporin A eingeleitet werden.

Ciclosporin A wird in einer Dosis von 2 mg/kg KG (36) in zwei Einzeldosen oder als Dauerinfusion intravenös eingesetzt (37). Durch die kontinuierliche Infusion werden keine «toxischen» Spitzenspiegel erreicht, sodass die Nebenwirkungsrate auch bei der höheren Dosierung gering ist. Nach 7 bis 10 Tagen wird normalerweise auf orales Ciclosporin gewechselt und zur Remissionserhaltung mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin (2,5 mg/kg KG pro Tag) kombiniert (38). Die ist wichtig, da von alleiniger oraler Ciclosporingabe keine längere Remissionserhaltung zu erwarten ist. Kurzfristig profitieren von einer Ciclosporintherapie zirka 60 bis 80 Prozent der Patienten, langfristig kann bei mindestens 40 Prozent der Patienten eine Kolektomie vermieden werden.

Die typischen Nebenwirkungen einer längerfristigen Ciclosporintherapie sind aus der Transplantationsmedizin bestens bekannt. Sie umfassen Niereninsuffizienz, Infektionen, Tremor, Krampfanfälle, Hypertrichose und Gingiva-Hyperplasie.

Gemeinsame Risiken immunsuppressiver Therapien bei CED

Trotz aller Vorteile von immunsuppressiven Therapien für die Remissionserhaltung und damit für die Lebensqualität der Patienten ist es bemerkenswert, dass der vermehrte Einsatz von Immunsuppressiva in den letzten Jahren die Operationsrate bei Betroffenen mit Morbus Crohn nicht wesentlich verändern konnte (39).

Ciclosporin ist für die Behandlung der schweren, fulminanten Colitis ulcerosa unter stationären Bedingungen geeignet. Vor allem die Retentionsparameter (Kreatinin) sollten überwacht werden.

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eingesetzte Medikamentengruppen

Entzündungshemmer

- 5-ASA = 5-Amino-Salicylsäure = Mesalazin (Asaco[®], Asazine[®], Mesazin[®], Pentasa[®], Salofalk[®])

Kortikoide, topisch

- Budesonid (Budenofalk[®], Entocort[®])

Immunsuppressiva

- Azathioprin (Azaimun[®], Azarek[®], Imurek[®])
- 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol[®])
- Methotrexat (Metoject[®] bzw. Generika)
- Ciclosporin (Ciclosol[®], Sandimmun[®], Sandimmun Neoral[®])

Biologika

- Infliximab (Remicade[®])
- Adalimumab (Humira[®])
- Certolizumab pegol (Cimzia[®])

Alle Immunsuppressiva besitzen gemeinsame Risiken. So wurden immer wieder Bedenken bezüglich einer erhöhten Inzidenz von Tumoren unter immunsuppressiven Therapien geäußert (40). Daher sollten immunsupprimierte Patienten auch regelmässig hinsichtlich ihres Tumorrisikos überwacht werden. Dazu kann zum Beispiel eine regelmässige dermatologische Vorstellung insbesondere bei Risikoanamnese für Hauttumoren und bei immunsupprimierten Patientinnen eine regelmässige gynäkologische Überwachung zählen. Auch eine HPV-Impfung vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ist sinnvoll.

Insbesondere gibt es aber Hinweise darauf, dass eine immunsuppressive Therapie das Risiko, an einem Lymphom zu erkranken, erhöht (41). Generell scheint bereits eine chronische Entzündung ein erhöhtes Risiko für ein Lymphom zu bergen. Für CED ist dieses erhöhte Risiko jedoch auch in grossen, populationsbasierten Kohorten nicht belegt (42, 43). Während durch die Erkrankung selbst wohl keine Änderung des Lymphomrisikos auftritt (44), sprechen viele Befunde für ein erhöhtes Risiko unter immunsuppressiver Therapie.

In Kohortenstudien wurden 14 Fälle von Lymphomen bei 4770 CED-Patienten unter immunsuppressiver Therapie (wobei mehr als 80% der Patienten Azathioprin oder 6-MP erhalten hatten) beschrieben (44). In einer Metaanalyse lag die Risikoerhöhung bei etwa 4,18 (95%-KI: 2,07–7,51) (45). Die Autoren schlossen auf ein etwa 4-fach erhöhtes Lymphomrisiko unter einer Therapie mit Azathioprin oder 6-MP. Die Erhöhung des Risikos könnte vor allem auf EBV-assoziierte Lymphome zurückzuführen sein (46). Auch für TNF-Hemmer wurden erhöhte Lymphomraten diskutiert (47). In einer Beobachtungsdatenbank zu Infliximab (TREAT-Registry) konnte keine erhöhte Tumorzinidenz beobachtet werden (48).

Zusammenfassung

Nach wie vor ist die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen schwierig und komplex. In den letzten Jahren wird aufgrund der Verfügbarkeit neuer Immunsuppressiva und der neuen Biologika (Anti-TNF-Antikörper) – ähnlich wie in der Rheumatologie – das Konzept der sehr frühen Immunsuppression («top down»-Konzept) diskutiert. Als Argument für eine frühe Immunsuppression wird insbesondere angeführt, dass eine lang dauernde Steroidtherapie immer von Nebenwirkungen begleitet ist und zu Osteoporose führen kann. Eine Immunsuppression hat jedoch offensichtlich nicht nur positive Effekte. Es gibt eine Reihe von Risiken, die bekannt sein und vor einer Therapieeinleitung bedacht werden müssen. Erst nach einer sinnvollen Nutzen-Risiko-Abwägung zusammen mit dem Patienten sollte im Einzelfall eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden. Generell kann der sehr frühe Einsatz von Immunsuppressiva bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aufgrund der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden. Jedoch überwiegt in vielen Fällen der Nutzen die Risiken. Hier bedeutet ein verspäteter Einsatz ein Risiko für Komplikationen der Grundkrankheit.

Vermutlich geht jede immunsuppressive Therapie mit einem erhöhten Lymphomrisiko einher, über das die Patienten vor Therapieeinleitung informiert werden sollten. Hepatosplenische T-Zell-Lymphome wurden vor allem bei der Kombination von Azathioprin und TNF-Antikörpern bei jungen Männern beobachtet.

Seit Juli 2006 ist das Auftreten von hepato-splenischen T-Zell-Lymphomen bei Patienten unter Kombinationsimmunsuppression mit TNF-Hemmern und Azathioprin bekannt. Hepato-splenische T-Zell-Lymphome repäsentieren einen sehr seltenen Lymphomtyp mit primärem Befall der Leber und der Milz, meist ohne generalisierte Lymphadenopathie. Sie sind daher schwierig zu diagnostizieren und fallen meist primär durch eine B-Symptomatik auf. In den überwiegenden Fällen war der Verlauf tödlich. Aufgrund des Auftretens dieser Lymphome bei der Kombination von Infliximab und Azathioprin wird nun davon abgeraten, Azathioprin zur Vermeidung der Antikörperbildung bei Infliximab einzusetzen.

Der Nutzen einer immunsuppressiven Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist in vielen Fällen offensichtlich. Sie hat die Lebensqualität vieler Patienten entscheidend verbessert. Die Therapie mit den einzelnen Immunsuppressiva ist jedoch aufgrund der geschilderten Risiken nicht trivial. Im Einzelfall ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung gemeinsam mit dem Patienten zu treffen. Die Kenntnis der publizierten Daten zu Effektivität und Nebenwirkungen, wie sie hier dargestellt wurden, ist dafür essenziell. ■

Korrespondenzadresse der Autoren:

Dr. med. Stephan R. Vavricka und Dr. med. Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Department für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Interessenkonflikte: G. Rogler deklariert Beratung, Grant support und Vortragshonorare von Abbott, Essex, Falk, Novartis, UCB sowie Vortragshonorare von Vifor und Beratungstätigkeit für Wolff. S. Vavricka deklariert Vortragshonorare und Grant support von Abbott und Essex sowie Vortragshonorare von UCB und Vifor.

Die vollständige nummerierte Literaturliste ist in der Onlinefassung zu finden: www.arsmedici.ch.

ECHO

Leserzuschrift zum Editorial «Nicht rauchende, dünne, gesunde Profiteure» in ARS MEDICI 3/10, S. 81

«Breitseite gegen links wirklich lächerlich und völlig deplaziert»

Kolumnist Richard Altdorfer ist wirklich einer der besten. Warum er aber wie in seinem letzten Editorial meist nur in einem Nebensatz auch in völlig unpolitischen Beiträgen seine Antipathie gegen die Linken ausdrücken muss, ist mir ein Rätsel. Wir werden vom Stimmvolk gegenwärtig schon genug geprügelt. Nun sind wir spöttisch als «Gutmeinende» Betitelten sogar noch schuld, dass man nicht gemerkt hat, dass Dicksein und Rauchen die Gesellschaft billiger zu stehen kommt. Entschuldigung, Herr Kollege, seien Sie auch mal selbstkritisch, hier ist die Breitseite

gegen links wirklich lächerlich und völlig deplatziert. Als ob Sie dafür verzweifelt Gründe suchen müssten. Vielleicht erwähnen Sie aus aktuellem Anlass auch mal, dass wohl die einzigen vor dem leidigen Bankgeheimnis Mahnenden seit Jahren die Linken waren. Seit ein paar Tagen ist das ja plötzlich auch ein bürgerliches Anliegen ... ■

Dr. med. Renato Wernkli
Allgemeinmedizin FMH
E-Mail: rwerndli@gmx.ch

Literatur:

- Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-1276.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, Koval G, Nichols T, Targan S, Fleishman C, Wiita B. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-1871.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
- Kjeldsen J. Treatment of ulcerative colitis with high doses of oral prednisolone. The rate of remission, the need for surgery, and the effect of prolonging the treatment. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 821-826.
- Akobeng AK, Gardner E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003715.
- Feagan BG. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 6-17.
- Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-1818.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000544.
- Timmer A, McDonald J, Macdonald J. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000478.
- Orchard T, Probert CS, Keshav S. Review article: maintenance therapy in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 1: 17-22.
- Sohi S, Cohen RD. Management of refractory ulcerative colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 234-245.
- Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis: newer concepts and therapies. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 557-569.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Medical treatment of inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 443-447.
- Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1-216.
- Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 102-105.
- Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregaard P, Gronbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147-1152.
- Colombel JF, Ferrari N, Debusere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soule JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-1030.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-35.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
- Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, Modigliani R, Cortot A, Colombel JF. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-1734.
- Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-485.
- Kozarek RA. Long-term treatment of Crohn's disease with methotrexate, or, why's a nice drug like you still a wannabe in the treatment of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1619-1620.
- Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-3156.
- Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Jr., Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-328.
- Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 530-537.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease - seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463.
- Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003574.
- Rutgeerts PJ. 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.
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-442; quiz 464.
- Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 92-101.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333; quiz 591.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-1610.
- Hanauer SB. Immunogenicity of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2155-2156; author reply 2155-2156.
- Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, 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.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-1031.
- Shiboleet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004277.
- Fernandez-Banaras F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, Planas R, Gassull MA. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-2499.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Turet E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-241.
- Rutgeerts P. Current dilemmas in the management of inflammatory bowel disease. *Eur J Surg Suppl* 2002; 58-61.
- Lewis JD. How safe is immunomodulator therapy? *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 178-179.
- Srinivasan R, Lewis JD. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 366-370.
- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-1087.
- Kwon HJ, Farrell RJ. The risk of lymphoma in the treatment of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 56: 169-178.
- Kandiel AE, Fraser AJ, Korelitz BI, Brensinger CM, Lewis JD. Azathioprine and 6-mercaptopurine use for inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-26.
- Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, Macon WR, Burgart LJ. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002; 122: 72-77.
- FDA Board Document. Update on the TNF-alpha blocking agents; (available from URL: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/39301.htm). 2003.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630.