

TNF- α -Blocker bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

TNF- α -Blocker spielen eine zentrale Rolle in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Der Zeitpunkt und die Art (Mono- oder Kombinationstherapie) des Einsatzes der TNF- α -Blocker werden gegenwärtig intensiv studiert. Es steht ausser Zweifel, dass gewisse Patienten von einem frühen aggressiven Einsatz von TNF- α -Blockern profitieren. Der Nutzen, das Risiko und die Kosten dieser Therapie sind jedoch in jedem einzelnen Fall sorgfältig abzuwägen.

BERNHARD SAUTER

Biologika sind in gentechnisch veränderten Organismen biotechnologisch hergestellte Arzneistoffe, die gezielt in gewisse Vorgänge des Körpers eingreifen. Die Herstellung der zum Teil grossen Moleküle (Antikörper, Proteine, Nukleotide etc.) ist sehr aufwendig. Die einzigen Vertreter der Biologika, die momentan bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden, sind die sogenannten TNF- α -Blocker (tumor necrosis factor- α blocker = anti-TNF- α -Antikörper). TNF- α ist ein zentrales Zytokin, das im Rahmen von Entzündungsprozessen hauptsächlich von Makrophagen produziert wird und die Aktivierung verschiedener Immunzellen (z.B. T-Lymphozyten) reguliert; es ist ein sogenanntes proentzündliches Zytokin. Neben dem direkten Effekt auf das Immunsystem hat TNF- α Einfluss auf metabolische Vor-

gänge (Insulinrestistenz, Lipidstoffwechsel), das Gerinnungssystem und die Endothelfunktion.

Das TNF- α -Molekül spielt eine zentrale Rolle in der Entzündungskaskade bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die TNF- α -Blocker neutralisieren die Wirkung von gelösten, frei schwimmenden, aber auch rezeptorgebundenen TNF- α -Molekülen und blockieren so das Fortschreiten der entzündlichen Reaktion. Ein ähnlicher Entzündungsprozess liegt auch bei anderen Autoimmunerkrankungen vor, wie zum Beispiel bei der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis, weshalb bei diesen Erkrankungen ebenfalls häufig TNF- α -Blocker eingesetzt werden.

Wann sollten Biologika eingesetzt werden?

Die klassische Behandlung der entzündlichen Darmerkrankungen folgte dem sogenannten Step-up-Prinzip, das heisst, die Behandlung wurde meistens mit wenig toxischen, aber auch schwächer wirkenden antientzündlichen Medikamenten (5-Aminosalicylate/Mesalamin) begonnen und dann über Steroide (kurzzeitig) und langzeitige Immunsuppressiva (Azathioprine, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) zu den Biologika eskaliert. Vor allem aufgrund von Daten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (1, 2), aber auch bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn (3), wonach der frühe Einsatz von Immunsuppressiva oder Biologika bei gewissen Patienten eine dauerhafte positive Änderung des Krankheitsverlaufs (disease modification) bewirken konnte, wurde der Zeitpunkt des Einsatzes der TNF- α -Blocker in den letzten Jahren auch bei Erwachsenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen tendenziell eher vorverschoben. In den grossen randomisierten Studien (ACCENT [4], CHARM [5], PRECISE [6]) für die drei verfügbaren TNF- α -Blocker (Infliximab/Remicade®, Adalimumab/Humira®, Certolizumab/Cimzia®) zeigte sich, dass die Ansprechrate bei den Patienten generell besser war, wenn die vorgängige Krankheitsdauer (vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Therapiebeginn) kürzer war. In der sogenannten Step-up-top-down-Studie (traditionelles Behandlungsschema vs. sofortigem Beginn mit Infliximab zusammen mit Immunsuppressiva) (7) wurde dieses Paradigma getestet. Die Patienten im Top-down-Arm kamen schneller in Remission, aber nach einem Jahr glichen sich die klinischen Resultate der beiden Studienarme an. Wenn aber die Mukosaabheilung der beiden Studiengruppen betrachtet wurde, schnitten die Patienten im Top-down-Arm deutlich besser ab. Inwiefern die Mukosaabheilung sich auf den weiteren Verlauf der Erkrankung auswirkt (disease modification), wird im Moment intensiv studiert.

Merksätze

- ❖ Jede TNF- α -Blocker-Therapie sollte immer regelmässig und nie episodisch durchgeführt werden.
- ❖ Nikotinabstinenz ist bei M. Crohn ein vorrangiges Behandlungsziel.
- ❖ Gewisse Patienten sollten früh mit TNF- α -Blockern therapiert werden.
- ❖ Beim Auftreten eines Schubs unter TNF- α -Blocker-Therapie sollten zuerst infektiöse Komplikationen ausgeschlossen werden.
- ❖ TNF- α -Blocker sollten nur bei Patienten in vollständiger Remission (deep remission) unter sorgfältiger klinischer Überwachung abgesetzt werden.

Es steht ausser Zweifel, dass gewisse Patienten von einem frühen aggressiven Einsatz von TNF- α -Blockern profitieren. Der Krankheitsverlauf der entzündlichen Darmerkrankungen kann sehr unterschiedlich sein. Aus einer Populationsstudie aus Norwegen (IBSEN-Studie [8]) ging hervor, dass beinahe die Hälfte der Morbus-Crohn-Patienten einen «gutartigen» Krankheitsverlauf haben. Die grosse Herausforderung besteht darin, die entsprechenden Patienten zu identifizieren, bei denen die Krankheit einen aggressiven Verlauf nimmt (disabling disease). Einige prognostische Kriterien haben sich aus der Literatur herausgeschält: Junge Patienten mit starker entzündlicher Aktivität (v.a. wenn das Kolon involviert ist) und auch wenn bei Präsentation der Erkrankung bereits Fisteln (meistens perianal) bestehen, haben ein hohes Risiko für eine rasch progressive Erkrankung (9, 10). Diese Patienten sollten sehr früh mit einem TNF- α -Blocker behandelt werden. Rauchen, auch leichter Konsum, ist generell ein schlechter prognostischer Faktor für den Verlauf des Morbus Crohn (11, 12).

Wie sollten Biologika eingesetzt werden?

Infliximab war der erste TNF- α -Blocker in der Behandlung von Morbus-Crohn-Patienten. Initial wurde eine Induktionstherapie durchgeführt, gefolgt von einer episodischen Behandlung gemäss klinischer Symptomatik. Bei dieser Behandlungsform ging die Wirksamkeit des Medikaments schnell verloren, da sich Antikörper gegen Infliximab bildeten.

Aus diesem Grund wurde dann die Infliximab-Therapie zwingend von einer chronischen immunosuppressiven Behandlung (meistens mit Azathioprin) begleitet (Ko-Immunsuppression). Später zeigte sich, dass eine regelmässige Infliximab-Infusion alle acht Wochen diese Antikörperbildung weitgehend verhindert und die Ko-Immunsuppression weggelassen werden kann (13). Als vor allem bei jungen (männlichen) Patienten einige Fälle eines seltenen, aber hochmalignen Lymphoms (hepatosplenisches T-Zell-Lymphom) unter Kombinationstherapie mit Infliximab und Azathioprin auftraten, wurde die Kombinationstherapie zugunsten der regelmässigen Infliximab-Monotherapie weitgehend verlassen (14). In jüngster Zeit konnte aber gezeigt werden, dass bei Patienten, die noch nie mit Immunsuppressiva oder Biologika vorbehandelt waren, die Kombination von Infliximab und Azathioprin bessere Resultate bezüglich steroidfreier Remission und auch Mukosaheilung im Vergleich zu Infliximab- (und auch Azathioprin-) Monotherapie zeigte (SONIC-Studie [15]). Die Nebenwirkungsrate in dieser Studie war in allen Armen gleich.

Der Versuch, nur eine Infliximab-Induktionstherapie durchzuführen, sozusagen als Brücke für eine Azathioprin-Dauertherapie, schlug leider wegen mangelnder Langzeitwirkung fehl (16). Allgemein kann gesagt werden, dass alle drei verfügbaren TNF- α -Blocker eine ähnliche Wirksamkeit haben und die Patientenpräferenz zwischen der intravenösen (Infliximab) und der subkutanen (Adalimumab, Certolizumab) Therapie eine grosse Rolle spielt.

Was tun, wenn Biologika nicht mehr wirken?

Ungefähr 25 Prozent der Patienten erfahren einen Wirkverlust der TNF- α -Blocker im Lauf des ersten Jahres, sei es wegen Antikörperbildung gegen das Medikament, rascherer Clearance oder Veränderung der Entzündungskaskade (escape), die die Krankheit unterhält. Falls unter TNF- α -Blocker-The-

rapie ein klinischer Schub auftritt, muss zuerst verifiziert werden, ob es sich wirklich um Entzündung und nicht um Symptome eines oft begleitenden Colon irritabile handelt, und ob der Patient das Medikament wirklich spritzt (bei den subkutanen Präparaten Adalimumab und Certolizumab). Die Entzündung kann meistens einfach mit Laborwerten (Blutbild, CRP) und vor allem noch besser mit dem Stuhl-Calprotectin nachgewiesen werden. Zweitens sollten infektiöse Komplikationen (enteropathogene Bakterien und v.a. *C. difficile*, Abszessbildung usw.) ausgeschlossen werden. Je nach klinischer Symptomatik muss dann entschieden werden, ob die TNF- α -Blocker-Therapie angepasst (Dosiserhöhung, Intervallverkürzung) oder vorgängig eine Endoskopie durchgeführt werden sollte, zur Beurteilung des Ausmasses der Entzündung und zum histologischen Ausschluss einer CMV-Infektion unter immunsuppressiver Therapie. Eine Ultraschalluntersuchung ist häufig auch sehr hilfreich, um den Verlauf der entzündlichen Darmerkrankung zu verfolgen. Falls Therapieanpassungen des TNF- α -Blockers nicht erfolgreich sind, wurde gezeigt, dass der Wechsel auf einen anderen TNF- α -Blocker erfolgreich sein kann (z.B. in den Studien GAIN [17] und WELCOME [18]), wenn auch die Ansprechrate mit dem zweiten (oder eventuell dritten) TNF- α -Blocker nicht mehr ganz so hoch ist wie bei der Therapie mit dem ersten TNF- α -Blocker. Bei sorgfältigem Management konnte ein Langzeitbehandlungserfolg bei 64 Prozent der Patienten erzielt werden.

Biologika und Operationen

Generell müssen TNF- α -Blocker präoperativ nicht abgesetzt werden. Bei der Implantation von Fremdmaterial (Gelenkersatz etc.) bei einem Morbus-Crohn-Patienten in Remission muss das Risiko eines Schubs gegenüber der möglicherweise erhöhten Infektionskomplikation sorgfältig individuell abgewogen werden. Vor einer intestinalen Operation wegen einer Morbus-Crohn-Komplikation (Stenosen, Fisteln ohne Abszess) muss der TNF- α -Blocker nicht pausiert werden. Bei Patienten mit erhöhtem postoperativem Risiko für ein Rezidiv des Morbus Crohn (z.B. Fisteln, zweite M.-Crohn-Operation, lange Strikturen, ausgeprägte Entzündung) ist eine TNF- α -Blocker-Therapie als Sekundärprophylaxe wahrscheinlich sinnvoll (19).

Können Biologika wieder abgesetzt werden?

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind genetisch mitbestimmte chronische Erkrankungen, und man benötigt theoretisch eine lebenslange Behandlung (20). Es konnte aber gezeigt werden, dass gewisse Patienten nach Sistierung der TNF- α -Blocker-Therapie in ein inaktives Stadium übergehen können. Der Prozentsatz liegt wahrscheinlich zwischen 15 und 20 Prozent. Eine diesbezügliche Studie ist gegenwärtig am Laufen (STORI Trial). Die Schwierigkeit liegt darin, wie diese Patienten identifiziert werden können. Aus diesem Bemühen wurde der Begriff der «deep remission» kreiert, das heisst Patienten, die klinisch, labormässig (CRP, Stuhl-Calprotectin) und endoskopisch (mucosal healing) in Remission sind. Bei Patienten, die längere Zeit (1 Jahr?) in einer «deep remission» sind, kann durchaus ein Absetzversuch des TNF- α -Blockers unter sorgfältiger klinischer Überwachung gewagt werden, zumal die Ansprechrate auf eine erneute TNF- α -Blocker-Therapie beim Auftreten eines Rezidivs über

90 Prozent beträgt. Das Rezidivrisiko ist bei Rauchern deutlich erhöht und ein Rauchstopp ist anzustreben (21).

Die Rolle des Grundversorgers bei der Therapie mit Biologika

Die Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist sehr komplex. Eine erfolgreiche Langzeitbehandlung erfordert die enge Zusammenarbeit zwischen dem Grundversorger und dem Spezialisten. Die Rolle des Grundversorgers ist vielfältig und umfasst nicht nur die Kontrolle von Laborwerten, sondern auch die Behandlung von möglichen Mangelzuständen (Vitamin B₁₂, Vitamin D₃, Folsäure, Eisen, Zink). Die Prävention und Therapie der Osteoporose ist bei vielen Patienten nötig.

Weiter ist es von zentraler Bedeutung, dass die Patienten unter Immunsuppression punkto Impfungen aufdatiert sind, dies gilt vor allem auch für die Hepatitis-B- und die jährliche Influenzaimpfung. Alle Impfungen – mit Ausnahme der Lebendimpfstoffe (Gelbfieber, Varizellen, Rotavirus, orale Typhusimpfung) – können unter TNF- α -Blockern verabreicht werden. In gewissen Risikogruppen sind auch Pneumokokken- (z.B. COPD) und eventuell Meningokokkenimpfungen empfehlenswert. Bei möglichem Tuberkulosekontakt unter TNF- α -Blocker-Therapie muss eine Chemoprophylaxe grosszügig indiziert werden.

Leitlinien bezüglich Impfungen und Therapieempfehlungen können auch auf der Internetseite der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) eingesehen werden (<https://www.ecco-ibd.eu>).

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden unter einer erhöhten Thromboseneigung, sodass in gewissen Umständen eine Thromboseprophylaxe diskutiert werden muss (z.B. lange Flugreisen). Im Weiteren ist die beratende Tätigkeit des Grundversorgers enorm wichtig, zum Beispiel beim Nikotinstopp und für die Vermeidung von NSAR.

Es wurde auch gezeigt, dass Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig unter dem Äquivalent eines posttraumatischen Stresssyndroms leiden, weshalb eine psychologische Unterstützung häufig nötig ist (22).

Zusammenfassung

- ❖ Junge Patienten mit hoher Entzündungsaktivität und Fisteln sollten frühzeitig mit TNF- α -Blockern therapiert werden. Nikotinabstinenz bei Morbus-Crohn-Patienten ist ein vorrangiges Behandlungsziel.
- ❖ Jede TNF- α -Blocker-Therapie sollte immer regelmässig und nie episodisch durchgeführt werden. Für ausgewählte Patienten ist eine Kombinationsbehandlung mit einem Immunsuppressivum von Vorteil, wobei die individuellen Risiken abgewogen werden müssen.
- ❖ Beim Auftreten eines Schubs unter TNF- α -Blocker-Therapie sollten zuerst infektiöse Komplikationen ausgeschlossen werden. Stuhl-Calprotectin und Ultraschall sind sehr hilfreich zur Verlaufsbeurteilung von entzündlichen Darmerkrankungen.
- ❖ TNF- α -Blocker sollten nur bei Patienten in vollständiger Remission (deep remission) unter sorgfältiger klinischer Überwachung abgesetzt werden.
- ❖ Die Rolle des Grundversorgers bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist vielfältig und um-

fasst Laborabklärungen und Kontrollen, Ernährungsberatung (Mangelzustände), Osteoporosetherapie, Impfungen, Lifestyle-Beratung (Rauchen, NSAR) und psychologische Unterstützung. ❖

Prof. Dr. med. Bernhard Sauter

GastroZentrum Hirslanden

Adjunct Assistant Prof. of Gastroenterology and Liver Diseases

Mount Sinai School of Medicine. New York

Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich

E-Mail: bernhard.sauter@gastrozentrum.ch

Interessenkonflikte: Vortragshonorare und Beratertätigkeit für Abbott, Merck (Essex) und UCB.

Literatur:

1. St Clair EW et al., Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3432–3443.
2. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al.: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 50 (2 Suppl): 126–135.
3. Hyams J et al., REACH Study Group: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132(3): 863–873.
4. Hanauer SB et al., ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541–1549.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 52–65.
6. Schreiber S et al., PRECISE 2 Study Investigators: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 239–250. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 357(13): 1357.
7. D'Haens G et al., Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 660–667.
8. Solberg IC et al., IBSEN Study Group: Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12): 1430–1438.
9. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J: Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650–656.
10. Pigneur B, Seksik P, Viola S et al.: Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(6): 953–961.
11. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F et al.: Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(11): 1403–1411.
12. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J: Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(5): 734–741.
13. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S: Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1593–1610.
14. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M: 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.
15. Colombel JF et al., SONIC Study Group: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1383–1395.
16. Lémann 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.
17. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al.: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 829–838.
18. Feagan BG, Sandborn WJ, Wolf DC, Coteur G, Purcaru O, Brabant Y, Rutgeerts PJ: Randomised clinical trial: improvement in health outcomes with certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease with prior loss of response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04568.x. [Epub ahead of print]
19. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al.: Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 441–450.
20. Etienney I, Bouhnik Y, Gendre JP et al.: Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(12): 1233–1239.
21. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP: Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120(5): 1093–1099.
22. Rafael J et al., Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group: Post-traumatic stress in Crohn's disease and its association with disease activity. *Frontline Gastroenterol* 2011; 2: 2–9.