

AMB 1998, **32**, 6a

Therapie des M. Crohn durch eine einmalige Gabe von neutralisierenden Antikörpern gegen Tumor-Nekrose-Faktor alpha

Der Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) ist ein proinflammatorisches Zytokin. Er wird bei der akuten Entzündung in der intestinalen Mukosa von Patienten mit M. Crohn in großen Mengen von aktivierten Monozyten/Makrophagen und T-Zellen produziert. In tierexperimentellen Studien wurde gefunden, daß neutralisierende Antikörper gegen TNF- α vor einer intestinalen Entzündung schützen bzw. die Ausheilung fördern. In einer offenen Pilotstudie wurden 10 Patienten mit chronisch aktivem M. Crohn mit einem chimären monoklonalen Antikörper gegen TNF- α (cA2) behandelt. Bei 8 von 10 Patienten konnte innerhalb von 4 Wochen eine Remission mit deutlicher Besserung der endoskopischen Veränderungen erreicht werden (van Dollemen, H.M., et al.: Gastroenterology 1995, **109**, 129). Diese Beobachtungen führten zur Durchführung einer plazebokontrollierten Multizenterstudie bei Patienten mit M. Crohn (Targan, S.R., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 1029).

In die Studie wurden 108 Patienten mit aktivem M. Crohn (definiert durch einen Aktivitätsindex = CDAI von 220 bis 400 Punkten), die medikamentös vorbehandelt waren und darunter keine Remission erreicht hatten, aufgenommen. 68 Patienten (60%) erhielten 5-ASA-Präparate, 64 Patienten (59%) Glukokortikoide (33% weniger als 20 mg/d Prednison, 26% 20-40 mg/d) und 40 Patienten (37%) Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin. Diese Medikation durfte in den Wochen vor Einschluß in die Studie nicht verändert werden. Die Patienten wurden in 4 Studienarme randomisiert und erhielten entweder Plazebo oder 5 mg/kg KG, 10 mg/kg KG oder 20 mg/kg KG cA2-Antikörper als eine einmalige Kurzinfusion über zwei Stunden. Als Endpunkt wurde ein Abfall des CDAI um mindestens 70 Punkte nach 4 Wochen definiert ("Besserung"). Eine Remission bedeutete ein Abfall des CDAI unter 150 Punkte. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht das Zielkriterium erreichten, wurden in einem offenen Arm mit einer zweiten Infusion (10 mg/kg KG cA2-Antikörper) behandelt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Bei Patienten, die initial unter Plazebo keine Besserung erreichten, konnte im offenen Arm nach 4 Wochen in 58% eine Besserung und in 47% eine Remission erreicht werden.

Auffälligerweise konnte bei Patienten, die auf die Therapie mit cA2-Antikörpern nicht ansprachen, durch Wiederholung der Therapie mit 10 mg/kg KG nur bei 34% eine Besserung bzw. bei 17% eine Remission erzielt werden. Es scheint so, als ob bereits mit 5 mg/kg KG eine maximale Wirkung erreicht wird. Nebenwirkungen der Therapie wurden im Vergleich zu Plazebo nicht signifikant häufiger beobachtet. Bei zwei Patienten mußte die cA2-Infusion wegen Brustschmerzen bzw. Dyspnoe abgebrochen werden. Ein Patient in der Plazebogruppe entwickelte einen Abszeß, ein Patient aus der Verumgruppe eine Salmonellenkolitis.

Der cA2-Antikörper gegen TNF- α bessert bei einem Großteil der Patienten mit M. Crohn die Krankheitsaktivität. Aus einer einmaligen Infusion resultiert ein lang anhaltender Effekt. Dieses erklärt sich möglicherweise dadurch, daß der Antikörper nicht nur freien TNF- α neutralisiert, sondern wahrscheinlich auch TNF- α produzierende Zellen im Gewebe vermindert. Diese positive Wirkung ist aber nicht so ausgeprägt wie aus ersten Pilotstudien gefolgert wurde. Es scheint ein Subkollektiv von Patienten mit M. Crohn zu geben, die von der Therapie nicht oder wenig profitieren. Die Identifizierung von Patienten, die auf diese Therapieform ansprechen, muß das Ziel weiterer Studien sein. Wichtig erscheint auch der Aspekt, daß der M. Crohn eine chronisch-rezidivierende Erkrankung ist, so daß eine einmalige günstige Beeinflussung eines akuten Schubes nicht die Einführung dieses Therapieprinzips rechtfertigt. Folgestudien müssen sich auf die Wirkung bei Patienten konzentrieren, die mehrfach mit dem Antikörper behandelt wurden. Bei diesen Patienten ist auch besonders auf die Entwicklung von Antikörpern gegen diesen chimären (Maus/Mensch) cA2-Antikörper zu achten. Immerhin entwickelten in dieser Studie mindestens 6% der Patienten solche Antikörper. Auch das Lymphomrisiko muß bedacht werden. In Diskussionen um Wirkung und Nebenwirkung dieses Antikörpers, der auch bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird (s. AMB 1995, **29**, 6), wird immer auf eine relativ hohe Inzidenz von Lymphomen hingewiesen. Ob dieses Folge der Therapie oder Ausdruck einer über viele Jahre bestehenden chronischen Entzündung ist, ist unklar.

Fazit: Die Gabe des cA2-Antikörpers gegen Tumor-Nekrose-Faktor alpha bei aktivem M. Crohn bessert die Entzündung bei einem beträchtlichen Prozentsatz der

Patienten. Zur Langzeitwirksamkeit und zu den Langzeitnebenwirkungen sind jedoch noch so viele Fragen offen, daß mit einem baldigen Einsatz in der Klinik außerhalb von Studien nicht zu rechnen ist.

Tabelle 1
Besserungen und Remissionen bei M. Crohn nach Gabe verschiedener Dosen von neutralisierenden Antikörpern gegen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (cA2)

	2 Wochen		4 Wochen		12 Wochen	
	Plazebo	5/10/20 mg	Plazebo	5/10/20 mg	Plazebo	5/10/20 mg
Besserung	17%	75/50/52%	17%	81/50/64%	12%	48/29/46%
Remission	4%	37/25/21%	4%	47/30/23%	8%	30/18/25%