

Therapie der Fisteln bei Patienten mit M. Crohn durch die Gabe des Anti-TNF-alpha-Antikörpers Infliximab

Der Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), ein proinflammatorisches Zytokin, wird in der intestinalen Mukosa von Patienten mit akutem M. Crohn in großen Mengen von aktivierten Monozyten/Makrophagen und T-Zellen produziert. In einer Pilotstudie konnte bei neun Patienten innerhalb weniger Wochen nach einmaliger Gabe eines neutralisierenden Antikörpers gegen TNF-alpha (Infliximab) ein Rückgang der Krankheitsaktivität dokumentiert werden. Parallel dazu heilten auch die endoskopisch faßbaren Veränderungen ab (1). Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich auch von einer anderen Arbeitsgruppe mitgeteilt (2). Die therapeutische Anwendung von Infliximab wurde außerdem in einer großen prospektiven, randomisierten Studie überprüft (3). Nach einmaliger Infusion des monoklonalen Antikörpers in verschiedenen Dosierungen (5 bis 20 mg/kg KG) wurden die Patienten vier Wochen lang nachbeobachtet. Die höchste Wirksamkeit fand sich bei der niedrigsten Dosierung (5 mg/kg KG). Innerhalb von vier Wochen fiel der Aktivitätsindex im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant ab; insgesamt erreichte aber nur ca. ein Drittel der Patienten die eine Remission definierenden Kriterien. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Wirksamkeit von Infliximab bei Patienten mit M. Crohn und enterokutanen oder perianalen Fisteln untersucht (4). Solche Fisteln bei M. Crohn sind ein therapeutisch äußerst schwieriges Problem, und eine standardisierte Behandlung ist nicht etabliert. Neben chirurgischen Maßnahmen sind mit Immunsuppressiva noch die besten Ergebnisse zu erreichen.

Diese Studie wurde an 94 Patienten mit drainierenden enterokutanen oder perianalen Fisteln, die mindestens drei Monate lang bestanden hatten, durchgeführt. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert: Gruppe 1 (31 Patienten) erhielten Placebo, Gruppe 2 (31 Patienten) 5 mg/kg KG und Gruppe 3 (32 Patienten) 10 mg/kg KG Infliximab in der Woche 0, 2 und 6 infundiert (dreimalige Infusion). Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Fistelzahl um 50% (von der Ausgangszahl) während zwei oder weiteren Folgeuntersuchungen (jeweils im Abstand von vier Wochen). Der sekundäre Endpunkt war der Verschluss aller Fisteln. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. In den Gruppen 2 und 3 konnte im Median nach 14 Tagen ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden; in der Placebo-Gruppe war das Zeitintervall signifikant länger (41 Tage). Der Verschluss der Fisteln hielt im Median in allen Gruppen für ca. drei Monate an. Bei immunsuppressiv vorbehandelten Patienten lag der Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, mit 44% in der Placebo-Gruppe höher als bei nicht vorbehandelten Patienten (18%). In dieser Untergruppe konnte nur eine mäßige Steigerung der Ansprechrate auf 59% (nicht signifikant) durch Infliximab erreicht werden. Nebenwirkungen traten bei 84% der mit Infliximab behandelten Patienten auf. Am häufigsten waren Kopfschmerzen, Abszesse, Infektionen des oberen Respirationstraktes und Müdigkeit. Bei fünf Patienten (vier in der Gruppe 3 und einer in Gruppe 2) wurden sie als schwer beurteilt.

Fazit: Durch den Anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab kann eine Reduktion der Fisteln und bei ca. 50% der so behandelten Patienten ein kompletter Verschluss aller Fisteln, der im Median drei Monate anhält, erreicht werden. Unklar bleibt, welche therapeutischen Optionen nach Wiederauftreten der Fisteln vorhanden sind. Hingewiesen sei auch auf Beobachtungen, daß bei Patienten mit Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie maligne Lymphome aufgetreten sind. Sollte sich dies bestätigen und die Inzidenz lymphoproliferativer Erkrankungen deutlich erhöht werden, wird diese Antikörpertherapie sicher keinen Weg in die klinische Praxis finden. Infliximab sollte erst nach Ausschöpfung aller chirurgischen und konservativen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer immunsuppressiven Behandlung, durchgeführt werden.

Literatur

1. van Dullemen, H.M., et al.: Gastroenterology [1995, 109, 129](#).
2. Baert, F., et al.: Gastroenterology [1999, 116, 22](#).
3. Targan, S.R., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337, 1029](#).
4. Present, D.H., et al.: N. Engl. J. Med. [1999, 340, 1398](#).

Tabelle 1
Therapie enterokutaner und perianaler Fisteln bei M. Crohn mit Infliximab

Endpunkte	Plazebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	5 oder 10 mg/kg
Abnahme der Fistelzahl um 50%	8/31 (26%)	21/31 (68%)	18/32 (56%)	39/63 (62%)
Verschluss aller Fisteln	4/31 (13%)	17/31 (55%)	12/32 (38%)	29/63 (46%)