Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Anti-TNF-Strategien – und was kommt weiter?

J. C. Hoffmann

Inflammatory bowel disease: anti-TNF strategies and beyond

Multimodale Therapiekonzepte führten in den letzten Jahren bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zu spürbar besseren Therapieergebnissen. So konnten insbesondere durch den gezielten Einsatz von Glukokortikoiden, Aminosalicylaten (bei der Colitis ulcerosa (CU)) und klassischen Immunsuppressiva häufiger Schübe durchbrochen (Remissionsinduktion) und Remissionen erhalten werden. Es stellt sich daher die Frage, ob neue Therapieformen benötigt werden und wenn ja, wie groß der Bedarf ist. Aufgrund der verfügbaren Studienlage kann dieser Bedarf nur abgeschätzt werden; größere epidemiologische Studien, die diese Frage sicher beantworten könnten, liegen leider nicht vor. Wie in Abb.1 am Beispiel des Morbus Crohn (MC) dargestellt, ergibt eine Modellrechnung für die Remissionsinduktion, dass durch den sequentiellen Einsatz von Steroiden und ggf. von Azathioprin bei 2-12% der Patienten im Schub keine Remission zu erzielen ist, wobei diese Daten zumeist aus Tertiärzentren stammen (4). Somit dürfte das Therapieversagens für den akuten Schub im Regelfall bei deutlich unter 5% liegen.

Häufig stellt die **Remissionserhaltung** das größere Problem dar. So ergibt die Modellrechnung zur Remission bei MC, dass trotz Einsatzes von Azathioprin bei 15–20% der Patienten wiederholt Rezidive auftreten (**Abb.1**).

kurzgefasst: Somit gelingt eine Remissionsinduktion beim Morbus Crohn bei den meisten Patienten, eine Remissionserhaltung aber bei bis zu 20% nicht.

Im Folgenden Beitrag soll deshalb aufgezeigt werden, welche innovativen Therapieoptionen für therapierefraktäre Verläufe bereits bestehen und welche neuen Substanzen vermutlich in Kürze für den therapierefraktären MC zugelassen werden. Für

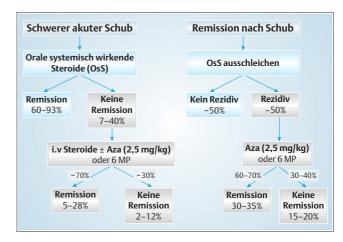


Abb.**1** Modellrechnungen zum Therapieversagen beim Morbus Crohn. Die Remissionsinduktion ist links, die Remissionserhaltung rechts dargestellt mit Prozentsätzen für jede Untergruppe. Aza = Azathioprin; 6 MP = 6 Mercaptopurin; i.v. = intravenös.

die CU ist die Datenlage schlechter, insbesondere weil die Proktokolektomie eine wichtige Therapiealternative darstellt.

Anti-TNF-α**-Strategien**

Der anti-TNF- α -Antikörper Infliximab wurde mit den Indikationen therapierefraktärer MC sowie fistulierender MC 1999 in Europa zugelassen. Die Zulassung basierte auf einer Studie an Patienten mit aktivem MC und einer zweiten Studie an Patienten mit fistulierendem MC (8, 11). In der ersten Studie kamen in der Infliximab-Gruppe 33% in Remission verglichen mit 0% in der Placebogruppe. Günstiger sah das Ergebnis beim fistulierenden

nstitut

Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. J. C. Hoffmann · Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, , Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: +49/30/84453950 · Fax: +49/30/84454481 · E-Mail: joerg.hoffmann@charite.de

eingereicht: 5.5.2004 · akzeptiert: 9.8.2004

Bibliografi

DOI: 10.1055/s-2004-831378

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: S76–S78 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Verlauf aus, bei dem es in 56% zu einem vollständigen Fistelverschluss kam verglichen mit 13% in der Kontrollgruppe. Zuletzt wurde über den Einsatz von Infliximab als Remissionserhaltung berichtet, wobei 5 mg/kg (Standarddosierung) alle 8 Wochen appliziert wurden (3). Eingeschlossen wurden in diese Studie nur Patienten, bei denen die Therapie initial angesprochen hatte. Unter der Dauertherapie waren nach einem Jahr 42% verglichen mit 21% in der Placebogruppe in Remission. Eine Infliximab-Therapie ist jedoch nicht ungefährlich, da Infektionen wesentlich schwerer verlaufen können. So kann es insbesondere zu einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kommen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zwar eine eindeutige Wirksamkeit von Infliximab in der Remissionserhaltung nachgewiesen ist, die Substanz für diese Indikation aber eher enttäuschende Ergebnisse zeigt und die Indikation wegen des bisher bekannten Sicherheitsprofils eng zu stellen ist.

Auf der Basis der nachgewiesenen Wirksamkeit von Infliximab wurden weitere Substanzen entwickelt, um den MC mit TNF- α als Angriffspunkte zu therapieren. So wurden der rekombinante TNF- α -Rezeptor p75 als Fusionsprotein (Etanercept) und der zweite Rezeptor (p55) in löslicher Form (Onercept) bei MC untersucht, wobei sich für beide keine Wirksamkeit zeigte (9). Alternative Substanzen sind in erster Linie weitere anti-TNF- α -Antikörper, wie z.B. der vollständig humane Antikörper Adalimumab und der pegylierte TNF- α -Antikörper CDP870. Diese neuen Antikörper befinden sich derzeit noch in klinischen Studien.

kurzgefasst: Neben Infliximab werden weitere anti-TNF- α -Antikörper derzeit in klinischen Studien bei MC auf ihre Wirksamkeit überprüft.

Adhäsionsblockade

Der Grundgedanke der Adhäsionblockade als Behandlungskonzept ist, die Einwanderung von Leukozyten in den entzündeten Darm zu hemmen. Dabei können vier Gruppen von Adhäsionsmolekülen unterschieden werden: Selektine (Rolling), Integrine (Sticking), Immunglobulinsuperfamilie (Endothelmigration) und sonstige.

Für jede dieser Gruppen gibt es in Tiermodellen Beispiele, dass eine Adhäsionsblockade durch Antikörper eine Colitis günstig beeinflussen kann. Dabei muss eingeschränkt werden, dass diese Antikörper z.T. auch andere Effekte haben können, als nur die Adhäsion zu blockieren. So ist eine Zelldepletion, Zytokinmodulation oder auch Zellaktivierung grundsätzlich durch solche Antikörper möglich.

Die bisher einzigen beiden klinischen Studien zur Adhäsionsblockade bei MC wurden mit Natalizumab, einem Antikörper gegen das Integrin $\alpha 4$, und mit ICAM-1 Antisense durchgeführt. Durch Bindung des Antisense-Oligonukleotides wird bei letztgenannter Therapie die mRNA blockiert, so dass die Proteinexpression massiv vermindert ist. Nach positiven Ergebnissen in Tierexperimenten, zeigte sich dieser Behandlungsansatz als für den MC unwirksam (12). Im Gegensatz dazu war der Antikörper Natalizumab bei aktivem MC in einer ersten Studie wirksam (2),

eine große bisher unpublizierte Phase III-Studie zeigte keine Wirksamkeit.

kurzgefasst: Natalizumab ist ein Antikörper, der gegen das Integrin $\alpha 4$ gerichtet ist. Dieser Antikörper ist evt. bei aktivem MC wirksam.

Zytokinblockade

Neben TNF- α spielen weitere Zytokine eine wesentliche Rolle bei CED. So stellt Interleukin(IL)-12 ein Schlüsselzytokin in der T-Zelldifferenzierung dar, indem es frühe Differenzierungsstufen (T Helfer (Th)0-Zellen) zu einer Subpopulation hin differenziert, die so genannten Th1 Zellen. Diese spielen beim MC eine zentrale Rolle, indem sie proinflammatorische Zytokine wie Interferon- γ oder IL-2 sezernieren. In eigentlich allen bisher untersuchten Colitis-Tiermodellen war ein anti-IL-12-Antikörper sowohl im präventiven Ansatz als auch bei bereits etablierter Colitis sehr wirksam. Leider liegen bisher die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit humanem anti-IL-12-Antikörper bei Patienten mit akutem MC noch nicht publiziert vor.

Ein weiteres interessantes proinflammtorisches Zytokin ist IL-6. So zeigten sich Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor in mehreren Tiermodellen als wirksam (1). Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit konnte dieses Therapieprinzip in einer kleinen Placebokontrollierten Studie bei Patienten mit aktivem MC bestätigen (6). Sicherlich müssen jedoch größere Studien noch abgewartet werden, um die Wirksamkeit einer anti-IL-6-Rezeptor-Antikörpertherapie abschätzen zu können.

kurzgefasst: Es bestehen gute Aussichten, dass Therapiestrategien zur Blockierung von IL-6 sowie IL-12 zukünftig bei therapierefraktären Verläufen des MC eingesetzt werden können.

Hemmung der Signaltransduktion

Eine umfassende Darstellung der intrazellulären Signalwege ist nicht möglich. Deshalb soll hier nur auf die Moleküle der NF-κB-Familie und der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAP-Kinasen)-Familie eingegangen werden.

Eine Familie von Signaltransduktionsmolekülen, die zuletzt besonderes Interesse gefunden hat, sind die MAP-Kinase. Sie spielen eine wichtige Rolle bei Zelldifferenzierungs- und proliferationsvorgängen. Bekannte Vertreter sind ERK, c-Jun N-terminale Kinase, p38 MAP-Kinasen und MAP-Kinase-Kinase-Kinase. Zwischen diesen MAP-Kinasen und der Zelloberfläche befindet sich ein Proteinkomplex mit Namen TRAFYK. Ein Peptid RDP58, welches hier bindet, hat sich nach Angaben des Herstellers (Sangstat, USA) als wirksam bei der CU erwiesen (Remissionsrate: 71% versus 40% bei Placebo, p<0,001; www.sangstat.com). Inhibitoren von MAP-Kinasen befinden sich derzeit in klinischen Studien für den MC, wobei der MAP-Kinase-Kinase-Kinase-Inhibitor CNI1493 bereits in einer Fallserien mit günstigen Effekten beschrieben wurde (5).

Ein Therapieansatz, der in der Zelle noch weiter zum Kern hin ansetzt, ist die Gabe von Antisense gegen die p65-Untereinheit von NF-κB, einem Transkriptionsfaktor, der multiple proinflammatorische Zytokine induziert. Dieses Therapieverfahren wurde erfolgreich im Tiermodell eingesetzt (7) und befindet sich derzeit in klinischen Studien.

kurzgefasst: Die Hemmung von Signaltransduktionswegen durch kleine Moleküle steht als Therapieprinzip noch am Anfang. So scheint das Peptid RDP58 zumindest bei der CU wirksam zu sein.

Stimulation endogener Entzündungshemmung

Während die meisten bisherigen Therapiestrategien auf eine exogene Entzündungshemmung zielten, gibt es zunehmend neue Ansätze, endogene Faktoren zu stärken, die Entzündung eindämmen. Begonnen hat dieser neuere Therapieansatz mit der Beschreibung einer Zellpopulation (CD45RB^{tief} CD4⁺ T Zellen), die bei Transfer von CD45RB^{hoch} T Helferzellen auf SCID-Mäuse Colitis verhindert. Weitere Studien wiesen auf so genannte regulatorische T Zellen hin, die durch IL-10-Produktion gekennzeichnet sind und autolog selbst IL-10 produzieren. Grundsätzlich scheinen auch andere Zytokine antiinflammatorische Effekte auszuüben, so wiesen unkontrollierte Studien an kleinen Patientenzahlen für G-CSF und GM-CSF auch auf eine mögliche Wirksamkeit hin.

Nicht ganz so gezielt, aber mit ähnlicher Intention, werden Probiotika und sogar Würmer in Tiermodellen sowie zuletzt bei Patienten eingesetzt. Von der CU wissen wir seit einigen Jahren, dass der E. coli-Stamm Nissle 1917 bezogen auf die Remissionserhaltung äquipotent zu Mesalazin ist.

Der neueste Ansatz in diesem Zusammenhang ist der Einsatz von Würmern. So wurde kürzlich, nach positiven Daten aus Tierversuchen, eine Fallserie über Patienten mit MC und CU veröffentlicht, in der der für Menschen apathogene Wurm Trichuris suis einen positiven Effekt auf das Entzündungsgeschehen hat (10). Entsprechende klinische Studien werden derzeit durchgeführt.

kurzgefasst: Untersuchungen zum Einsatz von endogener Entzündungshemmung stehen erst am Anfang. Grundsätzlich erscheint dieser Therapieansatz bezogen auf Nebenwirkungsprofil und Wirksamkeit sehr aussichtsreich.

Fazit

Zumindest beim Patienten mit MC, etwas weniger auch bei CU, besteht ein eindeutiger Bedarf für neue Therapieformen. Der anti-TNF-α-Antikörper Infliximab ist gut wirksam bei Fisteln und weniger gut bei therapierefraktären chronischen Verläufen. Durch Infliximab wird die Infektabwehr wesentlich beeinträchtigt (z.B. Tuberkulose). Kürzlich sind eine Reihe von neuen Immunmodulatoren positiv in klinischen Studien getestet worden, insbesondere Natalizumab (Adhäsionsblockade), anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper (Zytokinblockade) und RDP58 (Signaltransduktionshemmung). Besonders aussichtsreich werden Strategien eingestuft, die eine endogene Entzündungshemmung fördern.

Danksagung: Der Autor wird gefördert im Rahmen des Kompetenznetzes Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (DLR/BMBF).

Literatur

- Atreya R, Mudter J, Finotto S et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. Nat Med 2000; 6: 583–588
- ² Ghosh S, Goldin E, Gordon FH et al. Natalizumab for active Crohn's disease. N Engl J Med 2003; 348: 24–32
- ³ Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximal for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359: 1541–1549
- ⁴ Hoffmann JC, Zeitz M. Standardtherapie bei Morbus Crohn. Internist 2002; 43: 1376–1385
- ⁵ Hommes D, van den Blink B, Plasse T et al. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 7–14
- 6 Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 126: 989–996; discussion 947.
- Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. Nat Med 1996; 2: 998–1004
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340: 1398–1405
- ⁹ Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001; 121: 1088-1094
- Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Jr Urban JF, Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2034–2041
- ¹¹ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1029–1035
- Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB, Jewell L, Tami JA, Bennett CF, Kisner DL, Shanahan WRJ. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 1998; 114: 1133–1142