

# Infliximab in der Therapie des Morbus Crohn – ein praktischer Leitfaden: aktualisierter ÖGGH-Konsensus der Arbeitsgruppe Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH

Infliximab Therapy for Crohn's Disease – a Practical Guideline: Actualised Consensus of the Working Group for Chronic Inflammatory Bowel Diseases of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology

## Authors

W. Reinisch<sup>1</sup>, C. Dejaco<sup>1</sup>, T. Feichtenschlager<sup>2</sup>, T. Haas<sup>3</sup>, A. Kaser<sup>4</sup>, W. Miehsler<sup>1</sup>, G. Novacek<sup>1</sup>, W. Petritsch<sup>5</sup>, R. Platzer<sup>6</sup>, H. Tilg<sup>7</sup>, H. Vogelsang<sup>1</sup>, P. Knoflach<sup>8</sup>

## Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

## Schlüsselwörter

- Infliximab
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Morbus Crohn
- Morbus Crohn mit Fistelbildung
- Colitis ulcerosa

## Key words

- infliximab
- inflammatory bowel disease
- Crohn's disease
- fistulating Crohn's disease
- ulcerative colitis

## Zusammenfassung

Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), der für die Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn (MC), Morbus Crohn mit Fistelbildung (MCF), Colitis ulcerosa (CU) und pädiatrischen Morbus Crohn (pädMC) ab 6 Jahren zugelassen ist. Neben der therapeutischen Effizienz ist diese Antikörpertherapie auch durch ein Nebenwirkungsprofil charakterisiert, dem sich die Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen innerhalb der ÖGGH in einem umfassenden Konsensuspapier gewidmet hat. Infliximab stellt eine wirksame Therapieoption für oben genannte Indikationen dar; der professionelle Umgang mit dieser Substanz erfordert allerdings das nötige Fachwissen, um das Nutzen-Risiko-Profil für jeden Patienten individuell gut abschätzen zu können.

## Abstract

Infliximab is a monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), which is approved for the treatment of chronic inflammatory bowel disease (IBD) such as Crohn's disease (CD), fistulating Crohn's disease (FCD), ulcerative colitis (UC), and paediatric ulcerative colitis (PUC) from 6 years onwards. Besides its therapeutic efficacy, this antibody therapy is characterised by its side effects profile, which has been addressed in a separate consensus statement by the Working Group for chronic inflammatory bowel diseases within the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology. Infliximab is an effective treatment option for the above-mentioned indications; however, use of this agent requires special knowledge to assess the benefit-risk profile for each patient individually.

received 28.5.2010  
accepted 21.11.2010

## Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245930>  
Published online 25.3.2011  
Z Gastroenterol 2011; 49: 534–542 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

## Correspondence

**Prof. Dr. Walter Reinisch**  
AKH Wien, Klin. Abteilung Gastroenterologie & Hepatologie  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien  
Österreich  
walter.reinisch@meduniwien.ac.at

## Einleitung

Der Morbus Crohn (MC) ist neben der Colitis ulcerosa (CU) die bedeutendste chronisch entzündliche Darmerkrankung. Exakte Inzidenzzahlen aus Österreich sind nicht verfügbar. Laut ÖBIG (Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheit) lassen aber aktuelle Berechnungen zur Prävalenz von CED auf 60000–80000 Patienten schließen. Die Anzahl der Patienten im stationären Bereich ist in Österreich in den vergangenen 15 Jahren um 270% angestiegen, im Jahr 2005 wurden 8722 Patienten stationär behandelt.

Wirksame Therapien gegen Morbus Crohn sind 5-Aminosalicylate/Sulfasalazine, Steroide und Immunsuppressiva wie Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Methotrexat (MTX) [2]. Infliximab ist ein chimärer IgG1-monoklonaler Antikörper, dessen muriner Anteil den Tumor-

Nekrose-Faktor- $\alpha$  neutralisiert und damit die Bindung von TNF an seine Rezeptoren verhindert. Die Wirksamkeit dieser Substanz ist allerdings vermutlich primär durch seine Fähigkeit bedingt, Apoptose von aktivierten T-Zellen im betroffenen Darmabschnitt zu induzieren [3–5]. Der frühzeitige Einsatz von Infliximab in der Behandlung des Morbus Crohn im Vergleich zu einem späteren Beginn scheint mit einer höheren Effektivität verbunden zu sein [6]. Die Subanalyse einer Studie von Lemann et al. wie auch die rezente, internationale SONIC-Studie legen zudem nahe, dass der frühzeitige Einsatz von Infliximab bei steroidabhängigen, AZA-naiven Patienten zu höheren steroidfreien Remissionsraten als Azathioprin führen kann [7, 8].

Eine Reihe von Studien zeigte, dass Infliximab im Rahmen luminaler entzündlicher Darmerkrankungen bei vielen Patienten eine anhaltende Re-

mission erreicht und eine Mukosaheilung induziert; darüber hinaus wird die Reduktion oder das Absetzen der Steroidmedikation bei steroidabhängigen Patienten ermöglicht [9–11]. Zudem kann die Erhaltungstherapie mit Infliximab zur dauerhaften Abheilung von Fisteln führen [12, 13]. Die Halbwertszeit von Infliximab beträgt 9,5 Tage, es kommt zu keiner Akkumulation von Infliximab bei Applikation zu Woche 0, 2, 6 bzw. bei 8-wöchentlicher Applikation [14].

Ziel dieser Arbeit ist es, den bestehenden Leitfaden für Infliximab zur Behandlung des Morbus Crohn aus dem Jahr 2004 unter besonderer Berücksichtigung neuer Studiendaten zu Wirksamkeit und Sicherheit zu aktualisieren. Den im Konsens erarbeiteten Empfehlungen wurden nach der Oxford-Klassifikation Evidenz- und Empfehlungsgrade zugeordnet (siehe Anhang).

Laut Zulassungstext ist Infliximab in der EU/Österreich für folgende Indikationen bei Morbus Crohn zugelassen:

1. Behandlung von Patienten mit MC, die trotz Therapie mit Steroiden und/oder Immunsuppressiva keine klinische Remission erreichen oder bei denen eine immunsuppressive Therapie unverträglich ist,
2. in der Erhaltungstherapie, falls ein initiales Ansprechen vorlag (Studiendaten über 54 Wochen vorliegend),
3. bei fistulierendem MC (MCF), der auf konventionelle Therapie (Antibiotika, Immunsuppressiva) nicht anspricht.

## Therapie des luminalen Morbus Crohn

### Induktionstherapie bei Immunsuppressiva(IS)-naiven/-refraktären Patienten

#### Konsensus:

- ▶ Zur Induktionstherapie empfiehlt sich eine Gabe von Infliximab in der Dosis von 5 mg/kg KG zu den Wochen 0, 2 und 6 (EL 2, RG B); der Patient soll zumindest nach 10–14 Wochen wieder kontrolliert werden. Bei Nichtansprechen nach 3 Infusionen ist eine weitere Infusion nicht empfehlenswert (EL 5, RG D). Bei Ansprechen ist eine Erhaltungstherapie empfohlen (EL 1, RG A). Ansprechen ist dabei definiert als Kombination der Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens des Patienten und einer Verminderung von objektiven Entzündungszeichen (EL 5, RG D).
- ▶ Bei IS-naiven Patienten ist ein frühzeitiger Einsatz von Infliximab v. a. bei Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (z. B. junges Alter, perianaler Befall, hohe Entzündungsaktivität bei Erstmanifestation, langstreckiger Dünndarmbefall, frühzeitiger Einsatz von Prednisolon) zu erwägen (EL 5, RG D).
- ▶ Während der Therapie mit Infliximab sollte die zusätzliche Gabe von Steroiden, AZA/6-MP und Methotrexat auf ein für den klinischen Verlauf erforderliches Minimum beschränkt werden (EL 5, RG D).
- ▶ Die Kombination von Infliximab mit anderen Immunsuppressiva und Immunmodulatoren wie Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Anakinra, Etanercept und anderen TNF-Blockern wird nicht empfohlen (EL 5, RG D).
- ▶ Aufgrund von Berichten über das Auftreten eines hepato-splenen T-Zell-Lymphoms (HSTCL) bei jungen männlichen Patienten unter der Kombination von Infliximab und AZA sollte bei diesen Patienten eine gleichzeitige längerfristige (> 6 Monate) Thiopurintherapie vermieden werden, obwohl keine kausale Beziehung nachgewiesen werden konnte (EL 4, RG D).

## Rasches und hohes Therapieansprechen

Bereits in Woche 4 sprachen in der Targan-Studie 81% der Patienten auf eine Infusion 5 mg/kg Infliximab an [9]. Nach der 1. Infusion zeigten in der ACCENT-I-Studie 58% der Patienten ein klinisches Ansprechen in der Woche 2 (27% in Remission). Die Ansprechrate erhöhte sich nach der 2. und 3. Infusion in Woche 10 auf 69%, wobei sich 42% der Patienten in Remission befanden [15].

Die überlegene rasche Wirksamkeit von Infliximab gegenüber Azathioprin bei AZA/6-MP-naiven Patienten mit Morbus Crohn wurde in der randomisierten placebokontrollierten Studie SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) nachgewiesen, in der 508 AZA-naive Patienten mit Morbus Crohn zwischen einer Infliximab-Monotherapie (5 mg/kg KG i.v. Wo. 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen), einer Kombinationstherapie von Infliximab (5 mg/kg KG i.v. Wo. 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen) plus AZA (2,5 mg/kg KG p.o./Tag) und einer AZA-Monotherapie (2,5 mg/kg KG p.o./Tag) randomisiert wurden [8]. Primärer Endpunkt war die steroidfreie Remission in Woche 26. Bereits nach 6 Wochen waren signifikant mehr Patienten sowohl unter Infliximab/AZA-Kombinationstherapie (32,5%) als auch unter Infliximab-Monotherapie (29,6%) in steroidfreier Remission als Patienten unter AZA-Monotherapie (14,1%; [16]).

In der GETAID (Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif)-Studie wurde die Wirksamkeit von Infliximab kombiniert mit AZA oder 6-Mercaptopurin (6-MP) bei steroidabhängigen, AZA/6-MP-refraktären (n=58) und AZA/6-MP-naiven (n=55) MC-Patienten untersucht. Die Patienten erhielten entweder AZA (2–3 mg/kg KG pro Tag) oder 6-MP (1–1,5 mg/kg KG pro Tag) plus 3 Infusionen Infliximab 5 mg/kg KG in Wo. 0, 2 und 6 oder AZA/6-MP plus Placebo [7]. In Woche 12 erreichten 83% der AZA-naiven Patienten in der AZA/6-MP/Infliximab-Gruppe eine steroidfreie Remission (CDAI < 150) und nur 41% der AZA/6-MP/Placebo-Gruppe (p < 0,001) [7].

## Erhaltungstherapie bei Immunsuppressiva-naiven/-refraktären Patienten

#### Konsensus:

- In der Erhaltungstherapie, falls ein initiales Ansprechen auf Infliximab vorlag, wird Folgendes vorgeschlagen:
- ▶ Eine Erhaltungstherapie bestehend aus Infliximab 5 mg/kg KG alle 8 Wochen wird empfohlen (EL 1, RG D).
  - ▶ Die regelmäßige Applikation von Infliximab alle 8 Wochen ist der episodischen („on demand“) Therapie überlegen (EL 2, RG B).
  - ▶ Bei Immunsuppressiva-refraktären Patienten kann bei Erreichen einer vollständigen steroidfreien Remission eine konkomitante Therapie mit IS abgesetzt werden (EL 3, RG C).
  - ▶ Bei Immunsuppressiva-naiven Patienten sollte während der Therapie mit Infliximab die zusätzliche Gabe von Steroiden, AZA/6-MP und MTX auf ein für den klinischen Verlauf erforderliches Minimum beschränkt werden (EL 5, RG D).
  - ▶ Im Fall eines Wirksamkeitsverlusts von Infliximab im Sinne einer klinischen Verschlechterung bei regelmäßiger 8-wöchentlicher Gabe ist eine Verkürzung der Applikationsabstände (EL 3, RG C) oder Dosiserhöhung auf maximal 10 mg/kg KG sinnvoll (EL 2, RG B). Eine Verkürzung des Intervalls unter 4 Wochen wird nicht empfohlen (EL 5, RG D). Nach Erreichen einer Remission kann ein Rückgehen auf die Standarddosis/das Standardschema versucht werden (EL 4, RG D).

- ▶ Infliximab ist als Langzeittherapie zu verstehen. In Einzelfällen kann ein Absetzen nach Absprache mit Experten, die eine umfassende Erfahrung mit Infliximab haben, überlegt werden (EL 2, RG B).
- ▶ Infliximab trägt zu einer verbesserten mukosalen Heilung bei, welche mit einer Reduktion Crohn-assoziiierter Hospitalisierungen und einer Reduktion erforderlicher chirurgischer Eingriffe einhergeht (EL 2, RG B).

### Wirksamkeit bei IS-naiven Patienten

Nach 26 Wochen erreichten in der SONIC-Studie 56,8% der Patienten unter Kombinationstherapie bzw. 44,4% unter Monotherapie mit Infliximab eine steroidfreie Remission und damit signifikant häufiger als im AZA-Arm (30,6%) [8]. In einer Sub-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit objektiven Zeichen der Entzündung (CRP  $\geq$  0,8 mg/dL, und Schleimhautläsionen zu Studienbeginn, n=204) noch deutlicher von einer Infliximab-basierten Therapie profitierten. So waren in der AZA-Monotherapie nur 28% in steroidfreier Remission, unter Infliximab-Monotherapie waren es 56,9% und unter der Kombinationstherapie Infliximab + AZA 68,9% der Patienten [8].

Ein Teil der Patienten der SONIC-Studie (55%, i. e. n=208) wurde mit dem gleichen Behandlungsschema bis zur Woche 50 weitergeführt. Patienten, die nach Woche 26 nicht mehr teilnahmen, wurden in der Auswertung als Non-Responder gewertet. Dabei zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission unter Infliximab sowohl in Kombination mit AZA (46,2%) als auch als Monotherapie (34,9%) signifikant höher war als unter AZA-Monotherapie (24,1%) [17].

### Wirksamkeit bei IS-refraktären Patienten

In der ACCENT-I-Studie erhielten 573 Patienten mit luminalem MC Infliximab (5 mg/kg KG) gemäß dem Induktionsschema (0, 2, 6 Wochen; [10]). Jene Patienten, bei denen 2 Wochen nach Induktion ein Ansprechen zu beobachten war (n=335; 59%), erhielten randomisiert eine Erhaltungstherapie entweder mit Placebo (n=110) oder mit Infliximab in 2 Dosierungen (5 mg/kg KG, n=113; 10 mg/kg KG, n=112) alle 8 Wochen über einen Zeitraum von 46 Wochen. Die Ergebnisse belegen die anhaltende Remission durch Infliximab im Vergleich zu Placebo. Die höheren Remissionsraten von Infliximab gegenüber Placebo zeigten sich bereits in der 10. Woche (OR 2,0; CI 1,3–3,2) und konnten über den gesamten Untersuchungszeitraum aufrechterhalten werden (p<0,0001). In der 54. Woche hatten im Vergleich zu Placebo unter Infliximab 3-mal mehr Patienten in Remission die Steroide abgesetzt (29 vs. 9%; [10]).

In der IMID-Studie (Infliximab Maintenance Immunosuppression Discontinuation) wurde bei Patienten, bei denen die klinische Aktivität des Morbus Crohn über zumindest 6 Monate durch eine konkomitante Therapie von Infliximab 5 mg/kg KG alle 8 Wochen und Immunsuppressiva beherrscht wurde, entweder die begleitende IS fortgesetzt oder unterbrochen [18]. Nach 104 Wochen zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des klinischen Outcomes. Zudem waren 61% der Patienten in der Monotherapie-Gruppe und 64% in der Kombinationstherapie-Gruppe frei von mukosalen Ulzera.

### Kontinuierliche Therapie ist episodischer Therapie überlegen

Eine Analyse der ACCENT-I-Studie verglich die Wirksamkeit der episodischen („on demand“) mit der regelmäßigen Gabe

alle 8 Wochen von Infliximab über 46 Wochen (n=573; [15]). Die regelmäßige Applikation von Infliximab war gegenüber der episodischen Therapie mit einer niedrigeren Rate an MC-bezogenen Hospitalisierungen und intraabdominellen Operationen verbunden [15].

### Mukosaheilung

In der SONIC-Studie wurde in Woche 26 die vollständige Abheilung der Mukosa (Verschwinden von Ulzerationen) evaluiert. Unter Behandlung mit Infliximab-Monotherapie zeigten 30,1%, in der Infliximab + AZA-Gruppe 43,9% und in der AZA-Monotherapiegruppe 16,5% eine Mukosaheilung (p=0,02 Infliximab-Monotherapie vs. AZA-Monotherapie; p<0,001 Infliximab/AZA-Therapie vs. AZA-Monotherapie; p=0,06 Infliximab/AZA vs. Infliximab) [8].

Eine gesteigerte Regeneration der Mukosa unter einer frühzeitigen, progressiven Infliximab-Therapie wird auch durch eine randomisierte Step-up- versus Top-down-Studie von D'Haens et al. bestätigt [19]. Patienten, die initial mit AZA plus 3-fach Induktion mit Infliximab und nachfolgend episodischer Therapie behandelt wurden, wiesen zur Woche 104 in 19/26 Fällen (73,1%) keine mukosale Ulzeration auf im Vergleich zu 7/23 Fällen (30,4%; p=0,0028) mit herkömmlich initialer Steroidtherapie und Therapieprogression zu AZA und in der Folge Infliximab nur bei fehlendem Ansprechen.

Baerts et al. konnten in einer nachfolgenden Untersuchung an 46 Patienten mit Endoskopie 2 Jahre nach Einschluss in Step-up/Top-down und einem Follow-up über 2 weitere Jahre zeigen, dass die komplette mukosale Heilung unter verschiedenen klinischen Parametern den einzigen prädiktiven Faktor für eine anhaltende Remission 3 und 4 Jahre selbst ohne Notwendigkeit der weiteren Gabe von Infliximab darstellt [20].

In einer endoskopischen Subanalyse der ACCENT-I-Studie an 99 Patienten, die in Woche 2 auf die Behandlung mit Infliximab angesprochen hatten (n=66), zeigte sich die Überlegenheit bez. mukosaler Heilung einer 8-wöchigen Erhaltungstherapie mit Infliximab von 5 mg/kg KG (n=19) bzw. 10 mg/kg KG (n=23) gegenüber einer bei Bedarf (Verlust des Ansprechens) mit Infliximab behandelten Gruppe (n=24). Die Raten an Patienten mit mukosaler Heilung (definiert als Absenz mukosaler Ulzerationen) in der episodischen Therapiegruppe versus der Erhaltungstherapiegruppe waren wie folgt: Woche 10: 0 vs. 31%, p=0,010; Woche 54: 7 vs. 50%, p=0,007; [15]).

Selbst wenn der Stellenwert der Mukosaheilung und der Reduktion von Ulzera auf den Langzeitverlauf der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt ist, scheint mukosale Heilung durch Infliximab mit einer Reduktion Crohn-assoziiierter Hospitalisierungen einherzugehen [15] und die Anzahl erforderlicher abdominaler chirurgischer Eingriffe zu senken [21].

### Reduktion der Hospitalisierungsrate und chirurgischen Eingriffe

Unabhängig von der Mukosaheilung waren in der ACCENT-I-Studie in den beiden Infliximab-Gruppen signifikant weniger Hospitalisierungen (p=0,047) sowie intraabdominelle chirurgische Eingriffe (p=0,04) als in der Placebogruppe mit episodischer Therapie zu verzeichnen [15]. Gemäß einer retrospektiven Analyse wurden nach Beginn mit Infliximab eine 66%ige Reduktion von intensivstationären Aufenthalten, eine 43%ige Verringerung von Endoskopien sowie eine 16%ige Reduktion ambulanter Visiten bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet [22].

### Gewinn an Lebensqualität

Lichtenstein et al. haben in 2 Studien mit IS-refraktären MC-Patienten gezeigt, dass Infliximab nicht nur mit einer signifikanten Krankheitsremission assoziiert ist, sondern auch mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) [23, 24].

So hatten Patienten unter Infliximab gegenüber jenen unter Placebo signifikant mehr Energie ( $p=0,019$ ), keine oder kaum Schwierigkeiten bei Freizeit- und Sportaktivitäten ( $p=0,011$ ) und waren sehr zufrieden mit ihrem Leben ( $p=0,046$ ). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch in Bezug auf Müdigkeit, Frustration, Arbeitsfähigkeit, allgemeines Wohlbefinden, Depression und Verärgerung aufgrund von Darmproblemen [23].

### Dosisoptimierung bei nachlassender Wirkung

In der Studie ACCENT I durften Patienten, die das Ansprechen auf die Behandlung in Woche 14 wieder verloren hatten, aus dem Therapieschema mit Infliximab 5 mg/kg alle 8 Wochen in die Behandlung mit Infliximab 10 mg/kg KG wechseln [10]. Bei 30% (58/192) der Patienten wurde die Infliximab-Dosis von 5 mg/kg KG auf 10 mg/kg KG erhöht. Daraufhin erreichten fast 90% dieser Patienten wieder ein klinisches Ansprechen [25].

### Optimale Behandlungsdauer

Derzeit kann weder eine generelle Empfehlung über die optimale Dauer einer Therapie mit Infliximab vorgenommen werden noch medizinische Größen empfohlen werden, anhand derer die adäquate Therapiedauer abgeleitet werden kann. In der STORI-Studie wurde erstmalig die Möglichkeit des gezielten Absetzens von Infliximab im Hinblick auf das Relapse-Risiko überprüft wurde [26]. Ziel der Studie war es, eine Subgruppe von Patienten zu identifizieren, bei der das Absetzen von Infliximab nicht mit einem niedrigen Relapse-Risiko assoziiert ist. Eingeschlossen wurden 115 Patienten, die im Median 2,2 Jahre Infliximab erhalten hatten und seit im Median 2,8 Jahren unter einer immunsuppressiven Therapie, v. a. Thiopurinen, gestanden hatten. Nach dem Absetzen der Therapie mit Infliximab wurden die Patienten alle 2 Monate evaluiert. Nach 12 Monaten wurden bei 43% der Patienten ein klinischer Relapse beobachtet. Die meisten dieser Patienten konnten mit Infliximab reinduziert werden. Die Untersuchung auf Risikofaktoren für eine Erhaltung der klinischen Remission nach Absetzen von Infliximab ergab, dass ein Hämoglobin  $>14,5$  mg/dL, eine ultrasensitives CRP von  $<5$  mg/L, ein CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)  $<2$  und ein Infliximab „trough level“  $<2$  µg/mL mit einer verbesserten Prognose assoziiert waren [26]. Aufgrund des relativ kurzen Follow-up – bezogen auf eine chronische Erkrankung – bedürfen diese Daten einer Bestätigung, bevor eine klare Empfehlung für die klinische Routine abgegeben werden kann.

Langzeitdaten mit einer mittleren Behandlungsdauer mit Infliximab von ungefähr 5 Jahren (interquartile Range 2,3 – 6,9 Jahre) zeigten, dass 63,4% der Patienten unter Erhaltungstherapie einen anhaltenden klinischen Nutzen haben [21]. Die Anzahl der Hospitalisierungen und chirurgischen Eingriffe waren bei Erhaltungstherapie signifikant geringer als bei der Therapie bei Bedarf.

### Prävention des postoperativen und endoskopischen Rezidivs

Eine Studie von Regueiro et al. zeigt, dass der Einsatz von Infliximab im 1. Jahr nach ilealer Resektion ein endoskopisches

Wiederauftreten der Erkrankung im Vergleich zu Placebo signifikant verringert [27]. 24 Patienten mit Morbus Crohn erhielten innerhalb von 4 Wochen nach ilealer Resektion entweder Infliximab (5 mg/kg KG) oder Placebo für 12 Monate. Primärer Endpunkt der Untersuchung war der Anteil an Patienten mit endoskopischem Rückfall nach 1 Jahr. Letzterer wurde in der Infliximab-Gruppe bei 1 von 11 Patienten beobachtet, während dies in der Placebogruppe bei 11 von 13 Patienten der Fall war ( $p=0,0006$ ). Des Weiteren befanden sich nach 12 Monaten 8 von 10 Patienten unter Infliximab in klinischer Remission, in der Placebogruppe waren es 7 von 13 Patienten ( $p=0,38$ ; [27]).

### Therapie des Morbus Crohn mit Fistelbildung



#### Konsensus:

- ▶ Vor Gabe von Infliximab ist eine exakte Darlegung der Fistel-anatomie notwendig (klinische Untersuchung evtl. unter Narkose, MRI, Endosonografie), um eine Abszedierung auszuschließen (EL 5, RG D).
- ▶ Abszesse bedürfen einer adäquaten Drainage vor Behandlung mit Infliximab. Setondrains sollten zur Vermeidung von Retentionen nicht vor der 2. Infliximab-Infusion entfernt werden (EL 5, RG D).
- ▶ Zur Induktionstherapie empfiehlt sich eine Gabe von Infliximab in der Dosis von 5 mg/kg KG zu den Wochen 0, 2 und 6 (EL 1, RG A); der Patient soll zumindest nach 10 – 14 Wochen wieder kontrolliert werden. Wird ein klinisches Ansprechen, definiert als Sistieren der Sekretion von 50% der aktiven Fisteln nach 3 Infusionen nicht erreicht, ist eine weitere Infusion nicht empfehlenswert (EL 5, RG D). Bei Ansprechen ist eine Erhaltungstherapie empfohlen (EL 1, RG A).
- ▶ Die Verabreichung von Infliximab bei inneren Fisteln wird nicht empfohlen (EL 3, RG C).
- ▶ Es muss darauf hingewiesen werden, dass ein Sistieren der Fistelsekretion unter Infliximab erreicht werden kann (EL 2, RG B).
- ▶ Infliximab wird als Langzeittherapie eingesetzt. In Einzelfällen kann ein Absetzen nach Absprache mit Gastroenterologen, die umfassende Erfahrungen mit Infliximab haben, überlegt werden (EL 5, RG D).

Die perianale Erkrankung stellt eine der Hauptmanifestationen bei MC dar. Der therapeutische Ansatz dieser Komplikation sieht zunehmend die Kombination chirurgischer und medikamentöser Maßnahmen vor, wobei erstere hier nicht zur Beschreibung kommen.

Während Antibiotika oft als alleinige Therapie der symptomatischen, einfachen Fistel (definiert durch: superfiziellen, niedrigen intersphinkteren oder niedrigen transsphinkteren Verlauf, eine singuläre Fistelöffnung, das Fehlen von perianalen Schmerzen und Fluktuationen sowie Abwesenheit von rektovaginalen Fisteln, anorektalen Strikturen und einer aktiven Entzündung der rektalen Schleimhaut) zur Anwendung kommen, benötigt man bei komplexem Fistelleiden neben Antibiotika AZA/6-MP und Infliximab [28]. Allerdings existiert nur eine kleine kontrollierte Pilotstudie mit Endpunkt Fistelverschluss für Antibiotika [29] und keine zu AZA/6-MP (siehe Konsensus über Immunsuppression der Arbeitsgruppe CED der ÖGGH [29]).



## Induktionstherapie

### Rascher Wirkeintritt und Therapieansprechen

Für Infliximab liegen kontrollierte Studien vor, die Fistelverschluss als primären Endpunkt definiert haben. In einer Studie von Present et al. [12] wurden 94 Patienten mit fistulierendem MC (85 Patienten hatten perianale Fisteln) behandelt, die Infliximab zu den Wochen 0, 2 und 6 (5 mg/kg KG vs. 10 mg/kg KG) oder Placebo erhielten. Ein Verschluss aller Fisteln wurde bei 13% der Patienten unter Placebo, bei 55% der Patienten unter Infliximab 5 mg/kg und bei 38% jener unter Infliximab 10 mg/kg KG an 2 oder mehreren aufeinander folgenden Visiten beobachtet. Die mediane Remissionsdauer unter Infliximab ohne Erhaltungstherapie betrug 3 Monate.

Auch in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten ACCENT-II-Studie [13] konnte die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer Infliximab-Induktions- und Erhaltungstherapie des aktiven MC mit Fistelbildung gezeigt werden. Eingeschlossen waren 306 Patienten mit enterokutanen oder perianalen Fisteln, von denen 286 in den Wochen 0, 2 und 6 jeweils Infliximab 5 mg/kg KG intravenös verabreicht bekamen. In Woche 14 wurden jene 177 Patienten (65%), die auf die Vortherapie angesprochen hatten, randomisiert entweder einer Placebo- oder einer Infliximab-Erhaltungstherapie (5 mg/kg KG alle 8 Wochen bis zur 54. Woche) zugeteilt. Vor der Randomisierung war bei 31% der Patienten bereits in Woche 2 ein komplettes Ansprechen, definiert als fehlende Fistelsekretion, zu beobachten. Bei 43% der Patienten war dies in Woche 6 und bei 46% in Woche 14 der Fall.

## Erhaltungstherapie

### Erhalt der Wirksamkeit

In der ACCENT-II-Studie war der primäre Endpunkt die „Zeit bis zum Verlust des Ansprechens auf die Therapie“, definiert als Fistelrezidive, Notwendigkeit für eine Therapieänderung oder zusätzliche Therapie wegen persistierender oder verschlechterter luminaler Krankheitsaktivität, Notwendigkeit für einen chirurgischen Eingriff oder Absetzen der Studienmedikation aufgrund fehlender Wirksamkeit. Die durchschnittliche Zeit bis zu diesem Ereignis war für Patienten unter Infliximab mit mehr als 40 Wochen signifikant länger als für die Patienten unter Placebo (14 Wochen;  $p < 0,001$ ). Gegenüber Placebo wurden unter Infliximab-Erhaltungstherapie nach 54 Wochen bei insgesamt annähernd doppelt so vielen Patienten vollständige und dauerhafte Fistelverschlüsse über 54 Wochen erreicht (36 versus 19%;  $p = 0,009$ ).

Innere Fisteln scheinen nicht von einer Infliximab-Gabe zu profitieren [30].

### Dosisoptimierung bei nachlassender Wirkung

Ein Teil der Patienten der ACCENT-II-Studie, die im Laufe der Erhaltungstherapie einen „loss-of-response“ auf 5 mg/kg KG Infliximab verzeichneten, profitierten von einer Erhöhung der Dosis auf 10 mg/kg KG (12 von 21 Patienten, 57%; [13]).

### Reduktion der Hospitalisierungsrate und chirurgischen Eingriffe

In ACCENT II war der prozentuale Anteil an hospitalisierten Patienten unter Infliximab-Erhaltungstherapie signifikant geringer als unter Placebo (8,6 vs. 18,9%;  $p < 0,05$ ). Ferner konnte unter Infliximab die Anzahl der Crohn-bezogenen Operationen (u. a. Ileostomie, Fistelentfernung, Dünndarmresektion, abdo-

minale perianale Resektion) gegenüber Placebo um rund 50% reduziert werden. Der Unterschied war für alle randomisierten Patienten mit 60 versus 118 pro 100 Patienten hoch signifikant ( $p < 0,01$ ) und für die Responder mit 65 versus 126 pro 100 Patienten signifikant ( $p < 0,05$ ) [31].

## Gewinn an Lebensqualität

In der ACCENT-II-Studie war Infliximab nicht nur mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität verbunden, sondern auch mit einer Steigerung der Lebensqualität (bewertet anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ) assoziiert [13].

## Stenosen und Strikturen

### Konsensus:

- ▶ Infliximab scheint das Risiko zur Entwicklung von intestinalen Strikturen, Stenosen oder Darmobstruktionen (SSO) nicht zu erhöhen (EL 2b, RG B).
- ▶ Patienten mit vorbestehender SSO haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, auf Infliximab anzusprechen (EL 4, RG C).

Ein Problem bei Morbus Crohn stellt die Entwicklung von Stenosen und Strikturen dar. Diese können hauptsächlich entzündlich oder durch Fibrose oder durch eine Kombination beider bedingt sein. Ein Effekt von Infliximab ist nur auf die entzündliche Komponente zu erwarten. Eine Subanalyse der ACCENT-I-Studie, in der das Auftreten von neuen symptomatischen intestinalen Stenosen, Strikturen oder Obstruktionen (SSO) während 54 Wochen evaluiert wurde, zeigte, dass Infliximab zu keiner Erhöhung des Auftretens von SSO führte [32]. Hier war die Inzidenz von SSO unter Erhaltungstherapie mit Infliximab signifikant geringer als unter episodischer Medikation von Infliximab. Faktoren wie Erkrankungsdauer, Schweregrad der Erkrankung, ilealer Befall und Kortikosteroide scheinen dagegen mit der Entwicklung von SSO assoziiert zu sein [33].

Das Bestehen einer Stenose hat jedoch Einfluss auf die Wirksamkeit von Infliximab. Ergebnisse aus einer Open-Label-Studie (31 MC-Patienten mit oder ohne Strikturen) und retrospektiven Datenanalysen weisen darauf hin, dass das Ansprechen auf Infliximab bei Patienten mit bestehenden intestinalen Stenosen oder Strikturen reduziert ist [34–38], besonders dann, wenn bereits eine prästenotische Dilatation vorliegt [34]. Im Gegensatz dazu wurde eine erfolgreiche Therapie von Stenosen mit Infliximab in Fallberichten, retrospektiven Analysen und prospektiven Untersuchungen beschrieben, insbesondere dann, wenn die Stenosen hauptsächlich entzündlich und nur zu einem geringen Grad fibrotisch bedingt waren [39–43]. Da jedoch eine verlässliche Unterscheidung zwischen entzündlichen und fibrotischen Darmobstruktionen schwierig ist, sollte Infliximab bei dokumentierten Stenosen nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden und kann daher in diesen Situationen nicht generell empfohlen werden.

## Extraintestinale Manifestationen



### Konsensus:

- ▶ Ausgenommen die ankylosierenden Spondylitis stellen extraintestinale Manifestationen eines Morbus Crohn nicht zugelassene Indikationen von Infliximab dar, dessen Wirksamkeit aber durch Fallberichte und z. T. durch kontrollierte Studien nahe gelegt ist (Erythema nodosum EL 5, RG D; Pyoderma gangraenosum EL 1b, RG B; ankylosierende Spondylitis EL 1b, RG B; Uveitis EL 2a RG C).

Extraintestinale Manifestationen sind bei bis zu 40% der Patienten mit CED zu beobachten [15]. Diese umfassen u.a. Hautläsionen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), Augenerkrankungen (Episkleritis, Skleritis, Uveitis), Gelenkmanifestationen (periphere Arthropathie; Sakroiliitis, ankylosierende Spondylitis) und die primär sklerosierende Cholangitis.

Da das Erythema nodosum eng mit der Aktivität der CED verbunden ist, entspricht die Therapie jener der zugrunde liegenden CED. Sehr selten ist Infliximab nur aufgrund des Erythema nodosums erforderlich, dann aber als wirksam beschrieben [44]. Das Pyoderma gangraenosum geht hingegen nur teilweise mit der Krankheitsaktivität einer CED einher. Regueiro et al. berichteten in einer retrospektiven Studie über die erfolgreiche Infliximab-Therapie von behandlungsrefraktärem Pyoderma gangraenosum bei 13 Patienten mit CED [45]. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an 30 Patienten mit Pyoderma gangraenosum (19 davon mit CED) erbrachte ein signifikant besseres Ansprechen der mit Infliximab behandelten Patienten [46]. Nach 2 Wochen zeigten 46% (6/13) der Infliximab-behandelten und 6% (1/17) der placebobehandelten Patienten eine Besserung (primärer Endpunkt) ( $p=0,025$ ). Danach erhielten 29 Patienten Infliximab open-label. Zur Woche 6 wiesen 21% eine Abheilung, 48% eine Verbesserung und 31% kein Ansprechen auf.

Wie das Pyoderma gangraenosum ist die Uveitis nur teilweise mit der Aktivität der CED assoziiert. Sowohl retrospektive als auch prospektive Untersuchungen beschreiben Infliximab als effektive Therapie der Uveitis bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis [47–52].

Infliximab erwies sich des Weiteren für die Therapie sowohl der peripheren Arthritis als auch axialen Arthropathie als wirksam. Beschrieben sind eine Linderung peripherer Gelenkmanifestationen [53] sowie eine Verbesserung der funktionellen und klinischen Indizes sowie der Entzündungsparameter im Rahmen der aktiven ankylosierenden Spondylitis [54–57]; auch axiale Manifestationen der Spondyloarthropathien bei Morbus Crohn zeigen ein gutes Ansprechen auf Infliximab [58].

Für Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf nicht steroidale Antirheumatika refraktär oder intolerant sind, ist eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Hemmern zu empfehlen. Die Wirksamkeit von Infliximab zur Therapie der AS ist heute gut belegt. An Patienten mit AS und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen untersuchten Braun et al. [59] CED-Schübe unter Therapie mit verschiedenen TNF- $\alpha$ -Hemmern, wobei neben den anderen untersuchten Anti-TNF-Substanzen (Adalimumab, Etanercept) insbesondere Infliximab hier eine geeignete Therapieform zu sein scheint. Die 24-wöchige Behandlung von AS-Patienten mit Infliximab er-

gab darüber hinaus eine signifikante Steigerung der krankheitsbedingt eingeschränkten Produktivität (Verringerung verlorener Arbeitstage) [60].

Für die Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis erwies sich Infliximab in einer kleinen, randomisierten, placebokontrollierten Studie als nicht wirksam, da weder eine laborchemische noch eine histologische Verbesserung zu beobachten war [61]. Im Hinblick auf Osteoporose, einer weiteren bekannten extraintestinalen Komplikation des Morbus Crohn, scheint die gesteigerte Konzentration von Knochenanbaumarke- und erhöhte Knochenformation nach der TNF- $\alpha$ -Blockade mit Infliximab neben der Einsparung von Glukokortikoiden auch günstige Auswirkungen auf den Osteoklastenmetabolismus zu haben [62]. Eine Infliximab-Erhaltungstherapie resultiert jedoch auch unabhängig von einer zusätzlichen Kortikosteroidgabe bei Patienten mit MC in Knochendichtezuwächsen, wobei dies die bedeutsame Rolle von TNF- $\alpha$  im Zusammenhang mit Knochendichteverlusten bei MC bestärkt [63].

### Sicherheit von Infliximab



Gemäß dem Periodic Safety Update Report (PSUR 20; Oktober 2009) liegen für die Anwendung von Infliximab über 15 Jahre klinischer und 10 Jahre Post-Marketing-Erfahrung vor (erste Studie 1991). Weltweit wurden über 1,15 Millionen Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen behandelt (über 4,7 Millionen Patientenjahre), wodurch das Nutzen-Risiko-Profil von Infliximab gut eingeschätzt werden kann (data on file; PSUR 19; April 2009).

Aufgrund dieser Daten kann der Schluss gezogen werden, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von Infliximab jener konventioneller Immunmodulatoren entsprechen dürfte [64]. Ein aktueller Konsensus der Arbeitsgruppe für CED innerhalb der ÖGGH widmet sich umfassend den Sicherheitsaspekten einer Therapie mit Infliximab bei CED [1].

### Infliximab und Operationen

#### Konsensus:

Eine vorangegangene Therapie mit Infliximab stellt bei Morbus Crohn im Allgemeinen keinen eindeutigen Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen dar (EL 3, RG C). Lediglich bei einer Ileozökalresektion als Ersteingriff könnte das Risiko für postoperative septische Komplikationen erhöht sein (EL 3, RG C).

In der ersten zu Morbus Crohn veröffentlichten Studie an 100 Patienten, die einer abdominalen Operation unterzogen werden mussten, konnte kein negativer Effekt immunmodulierender Therapie auf die Entstehung postoperativer septischer Komplikationen festgestellt werden, wobei insgesamt 22 Patienten in dieser Studie unter einer Therapie mit Infliximab, zumeist in Kombination mit AZA/6-MP, standen [65]. Auch in einer Kohorte von 270 Patienten der Mayo Clinic, die einer abdominalen Operation bei Morbus Crohn unterzogen wurde, konnte kein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Infliximab ( $n=52$ ) in einem Zeitraum von 8 Wochen vor ( $n=50$ ) bis 4 Wochen nach dem Eingriff und dem Auftreten septischer Komplikationen (OR 0,9; 95% CI 0,4–1,9) und aseptischer Komplikationen (OR 1,0; 95% CI 0,5–2,0) innerhalb von 30 Ta-

gen postoperativ nachgewiesen werden [66]. Weitere retrospektive Daten von 40 MC-Patienten eines europäischen Zentrums, die innerhalb von 3 Monaten nach Infliximab operiert wurden und mit 39 analogen Patienten ohne Infliximab-Exposition verglichen wurden, waren im Einklang mit diesen Ergebnissen [67].

Demgegenüber kommt die Studie von Appau et al. zu dem Schluss eines erhöhten postoperativen Risikos für septische Komplikationen [68]. Zwischen 1998 und 2007 wurden insgesamt 133 Patienten mit Morbus Crohn und Infliximab-Exposition einer abdominalen Operation unterzogen. Von diesen Patienten wurden lediglich jene Patienten analysiert, die Infliximab innerhalb von 3 Monaten vor einer Ileozökalresektion als Erstopperation bei Morbus Crohn erhalten hatten. Als Kontrollgruppen wurden Nicht-Infliximab-Patienten, die im selben Zeitraum operiert wurden und Patienten, die in der prä-Infliximab-Ära operiert wurden, gewählt. Die multivariate Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Infliximab und septischen Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (OR 2,6; 95%CI 1,1–6,1) mit einem fast 6-fach erhöhten Risiko für abdominale Abszesse (OR 5,8; 95%CI 1,7–19,7). Wenngleich die stringente Definition der studierten Patienten schärfere Ergebnisse verspricht, muss festgestellt werden, dass Imbalancen zwischen den Gruppen (z.B. deutlich häufigeres fistulierendes Behaviour in der Infliximab-Gruppe) zu den Ergebnissen beigetragen haben könnten. Die Tatsache, dass es sich hier um die einzige publizierte Studie handelt, die einen diesbezüglichen negativen Effekt von Infliximab bei MC beschreibt, gibt des Weiteren Anlass zur Spekulation, dass eventuell auch Unterschiede in der Anwendungsstrategie von Infliximab angewandt zu haben, z.B. als finale Option bei bestehender Komplikation, bestehen könnten.

Die größte, ebenfalls retrospektive und unizentrische Studie zu dieser Frage analysierte eine heterogene Kohorte von 101 CED-Patienten, die präoperativ Infliximab erhielten, im Vergleich zu 312 Patienten ohne Infliximab, und fand kein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen [69]. In der Diskussion wurde die enge Kooperation zwischen Chirurgen und Internisten in der Strategiefindung des einzelnen Patienten als mögliche Erklärung für die guten Ergebnisse betont, die sich auch in einem niedrigen Anteil von Akut-Eingriffen von nur 3% widerspiegelt.

## Infliximab und Schwangerschaft

### Konsensus:

Bisher gibt es keine sicheren Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Aborten, Missbildungen oder negativer Effekte auf die Entwicklung des kindlichen Immunsystems als Folge einer Infliximab-Therapie während der Schwangerschaft von CED-Patientinnen (EL 3b, RG B). Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten kann ein Beginn bzw. die Fortführung einer Infliximab-Therapie während der Schwangerschaft generell aber noch nicht empfohlen werden und muss auf die individuelle klinische Situation der Patientinnen abgestimmt werden (EL 3b, RG D).

Infliximab wird von der FDA als Medikament der Kategorie B betreffend den Einsatz während der Schwangerschaft klassifiziert. Dies bedeutet, dass es im Tierversuch mit einem analogen Antikörper weder einen Hinweis für Teratogenität noch für Embryotoxizität gibt. Verlässliche Daten über die sichere

Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft gibt es nicht und RCTs zu dieser Fragestellung sind ethisch nicht vertretbar. Anhand der vorliegenden Berichte über den Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften unter Infliximab lässt sich kein Hinweis für ein erhöhtes Schwangerschafts-, Abort- oder Missbildungsrisiko finden. In der bisher größten Patientenkohorte von über 141 Schwangerschaften unter Infliximab wurden ca. 65% Lebendgeburten und weniger als 15% Aborte angeführt, was den Zahlen einer gesunden, amerikanischen Vergleichs- bzw. einer Morbus-Crohn-Population entspricht [70]. Eine Studie über die elektive Gabe von Infliximab in der Schwangerschaft mit 10 MC-Patientinnen berichtet über 10 Lebendgeburten ohne intrauterine Entwicklungsverzögerungen oder Missbildungen [71], wengleich Frühgeburten bzw. ein vermindertes Geburtsgewicht generell häufiger bei Patientinnen mit CED auftreten. Ein rezenter Review der FDA über eine Infliximab-Therapie während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen zeigte ein etwas gehäuftes Auftreten von Anomalien betreffend die Wirbelsäule, Analtresie, Herz, Trachea, Ösophagus, Nieren und Lippen (VACTERL-Syndrom), wobei ein kausaler Zusammenhang mit einer anti-TNF-Behandlung nicht ausgeschlossen werden konnte [72]. Vergleichbare Berichte bei Patientinnen mit CED liegen jedoch nicht vor.

Infliximab mit seiner chimerischen Struktur als IgG1-Immunglobulin kann im 1. Trimester kaum die Plazenta passieren, danach kommt es jedoch zu einem zunehmenden Übertritt in den fetalen Kreislauf. Ein Fallbericht konnte dementsprechend hohe Infliximab-Spiegel bei einem Neugeborenen nachweisen, dessen Mutter 5 Infliximab-Infusionen mit 10 mg/kg KG in 6–8 Wochen-Intervallen bis 2 Wochen vor der Geburt erhalten hatte. Trotz messbarer Infliximab-Serumspiegel beim Kind bis zu 6 Monate post partum fanden sich eine regelrechte T- und B-Zell-Entwicklung, normale Immunglobulin-Konzentrationen und ein entsprechendes Impfansprechen. Die weitere Verlaufsbeobachtung über 1 Jahr zeigte eine unauffällige Entwicklung des Kindes [73]. Da eine negative Beeinflussung des kindlichen Immunsystems jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wird ein Pausieren der anti-TNF-Therapie mit Erreichen der 25. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bei aktiver Erkrankung im 3. Trimester sollte bevorzugt eine Cortisontherapie zur Anwendung kommen [74, 75].

### Fazit

- ▼
- ▶ Infliximab verfügt über ein breites Zulassungsspektrum bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
- ▶ Bei lumbalem Morbus Crohn kann Infliximab zur Behandlung von schwergradigem aktivem Morbus Crohn sowohl bei Immunsuppressiva-naiven Patienten (2<sup>nd</sup> Line) als auch bei Patienten mit Immunsuppressiva- und/oder Glukokortikoid-Ver sagen bzw. Unverträglichkeit oder Kontraindikation eingesetzt werden.
- ▶ Bei Patienten mit Morbus Crohn mit perianaler und/oder enterokutaner Fistelbildung sollte Infliximab bei einer erfolglosen konventionellen Behandlung, einschließlich der Anwendung von Antibiotika, chirurgischer Drainage und immunsuppressiver Therapie zur Anwendung kommen.
- ▶ Unter Einhaltung der Sicherheitskriterien ist bei gegebener Indikation die Therapie mit Infliximab rechtzeitig einzuleiten.



## Anhang (Tab. 1)

**Tab. 1** Evidenzgrade und Empfehlungsgrade basierend auf dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

Evidenzgrad	
1a	systematischer Review mit Homogenität randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	individuelle randomisierte, kontrollierte Studie (mit engem Konfidenzintervall)
2a	systematischer Review von Kohortenstudien
2b	Kohortenstudien (inklusive RCT mit mäßigem Follow-up RCT; z. B. < 80)
2c	Outcome-Research-Studien
3a	systematischer Review von Fallkontrollstudien
3b	individuelle Fallkontrollstudie
4	Fallserien (einschließlich schlechter Kohorten- und Fallkontrollstudien)
5	Expertenmeinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle, Vergleiche oder Grundsätze
Empfehlungsgrade	
A	konsistente Grad-1-Studien
B	konsistente Grad-2- oder -3-Studien ODER Extrapolationen von Grad-1-Studien
C	Grad-4-Studien ODER Extrapolationen von Grad-2- oder -3-Studien
D	Grad-5-Studien ODER inkonsistente und inkonklusive Studien irgendeines Grades
Details siehe: <a href="http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025">http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025</a>	

## Affiliations

- 1 AKH Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abteilung f. Gastroenterologie und Hepatologie, Wien, Österreich
- 2 KA Rudolfstiftung, Wien, Österreich
- 3 Univ.-Klinik für Innere Medizin 1, Salzburg, Österreich
- 4 LKH Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung f. Gastroenterologie und Hepatologie, Innsbruck, Österreich
- 5 Medizinische Univ.-Klinik Graz, Klinische Abteilung f. Gastroenterologie und Hepatologie, Graz, Österreich
- 6 Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, 1. Interne Abteilung, Wiener Neustadt, Österreich
- 7 Krankenhaus Hall i. T., Abteilung f. Innere Medizin, Hall i. T., Österreich
- 8 Klinikum Wels, Abteilung für Innere Medizin I, Wels, Österreich

## Literatur

- 1 Miehler W, Novacek G, Wenzl H et al. A decade of Infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* (in Druck)
- 2 Reinisch W, Dejaco C, Knoflach P et al. Immunsuppressiva in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2004; 9: 1033–1045
- 3 Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP et al. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206–211
- 4 Luger A, Schmidt A, Luger N et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001; 121: 1145–1157
- 5 Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004; 53: 70–77
- 6 Hyams J, Crandall W, Kugathasan S 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: 863–73

- 7 Lemann M, Mary JY, Duclos B et al. Groupe d'Etude Therapeutique 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: 1054–1061
- 8 Sandborn WJ et al. SONIC: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Infliximab and Infliximab and Azathioprine to Azathioprine in Patients with Crohn's Disease Naïve to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1117
- 9 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
- 10 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- 11 Armuzzi A, De Pascalis B, Roberto I et al. Long-term scheduled therapy with infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 1): A183
- 12 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
- 13 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–885
- 14 Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 645–660
- 15 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–413
- 16 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- 17 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Reinisch W et al. One year data from the Sonic study: a randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterol* 2009; 136: A–116
- 18 Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 1861–1868
- 19 D'Haens G, Baert F, van Assche 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: 660–667
- 20 Baert F, Moortgat L, Van Assche G et al. BELGIAN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE RESEARCH GROUP, NORTH-HOLLAND GUT CLUB. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients with Early-Stage Crohn's Disease 2010; 138: 463–468
- 21 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492–500
- 22 Rubenstein JH, Chong RY, Cohen RD. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 151–156
- 23 Lichtenstein GR, Bala M, Han C et al. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 237–243
- 24 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 91–94
- 25 Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593–1610
- 26 Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008; 57: A66
- 27 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab for prevention of Crohn's disease (CD) recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: S412
- 28 Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132–142



- 29 *Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG et al.* Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 17–24
- 30 *Miehler W, Reinisch W, Kazemi-Shirazi L et al.* Infliximab: lack of efficacy on perforating complications in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 36–40
- 31 *Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al.* Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862–869
- 32 *Lichtenstein GR, Olson A, Bao W et al.* Infliximab does not result in an increased risk of intestinal strictures or obstruction in Crohn's Disease Patients: ACCENT I Study Results. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S254
- 33 *Lichtenstein GR, Olson A, Travers S et al.* Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1030–1038
- 34 *Lichtenstein GR, Stein R, Lewis JD et al.* Response to infliximab is decreased in the presence of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2691
- 35 *Louis E, Boverie J, Baert F et al.* Treatment of small bowel inflammatory stricturing Crohn's disease with infliximab: an open pilot study. *Gastroenterology* 2006; 130: A 215
- 36 *Weinberg A, Rattan S, Lewis J et al.* Strictures and response to infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S255
- 37 *Prajapati DN, Saeian K, Kim JP et al.* Symptomatic luminal stricture underlies infliximab non-response in Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2002; 122: A100
- 38 *Matsumoto T, Iida M, Motoya S et al.* Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey. *Dis Col Rectum* 2008; 51: 916–923
- 39 *Holtmann M, Wanitschke R, Helisch A et al.* Anti-TNF antibodies in the treatment of inflammatory intestinal stenosis in Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 11–17
- 40 *Knapp AB, Mirsky FJ, Dillon EH et al.* Successful infliximab therapy for a stricture caused by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1123–1124
- 41 *Pallotta N, Barberani F, Hassan NA et al.* Effect of infliximab on small bowel stenosis in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1885–1890
- 42 *Pelletier AL, Kaliszan B, Wienckiewicz J et al.* Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2009; 29: 279–285
- 43 *Sorrentino.* Role of biologics and other therapies in stricturing Crohn's disease: What have we learnt so far? *Digestion* 2008; 77: 38–47
- 44 *Clayton TH, Walker BP, Stables GI.* Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 823–824
- 45 *Regueiro M, Valentine J, Plevy S et al.* Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821–1826
- 46 *Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A et al.* Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505–509
- 47 *Joseph A, Raj D, Dua HS et al.* Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449–1453
- 48 *El-Shabrawi Y, Hermann J.* Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 2342–2346
- 49 *Fries W, Giofre MR, Catanoso M et al.* Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 499–500
- 50 *Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A et al.* Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352–356
- 51 *Braun J, Baraliakos X, Listing J et al.* Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447–2451
- 52 *Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS et al.* A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 903–912
- 53 *Herfarth H, Obermeier F, Andus T et al.* Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Infliximab) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2688–2690
- 54 *Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755–765
- 55 *Braun J, Brandt J, Listing J et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–1193
- 56 *Gorman JD, Sack KE, Davis Jr JC.* Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349–1356
- 57 *Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 582–591
- 58 *Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M et al.* Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356: 1821–1822
- 59 *Braun J, Baraliakos X, Listing J et al.* Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2007; 57: 639–647
- 60 *Van der Heijde D, Han C, DeVlam K et al.* Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 569–574
- 61 *Hommel DW, Erkelens W, Ponsioen C et al.* A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 522–526
- 62 *Abreu MT, Geller JL, Vasilias EA et al.* Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 55–63
- 63 *Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR.* Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2031–2035
- 64 *Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG et al.* Safety Of Infliximab and Others Crohn's Disease Therapies – Updated TREATM Registry DATA With nearly 20,000 Patient-Years Of Follow-Up. *Gastroenterology* 2007; 132: A178
- 65 *Tay GS, Binion DG, Eastwood D et al.* Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003; 134: 565–572
- 66 *Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31
- 67 *Marchal L, D'Haens G, Van Assche G et al.* The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 749–754
- 68 *Appau KA, Fazio VW, Shen B et al.* Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1738–1734
- 69 *Kunitake H, Hodin R, Shellito PC et al.* Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1730–1736
- 70 *Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al.* Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385–2392
- 71 *Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al.* Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733–738
- 72 *Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al.* A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635–641
- 73 *Vasilias EA, Church JA, Silverman N et al.* Case report: Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255–1258
- 74 *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
- 75 *O'Donnell S, O'Morain C.* Review article: use of antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 885–894