

## Die Studienlage entspricht noch nicht den positiven Erfahrungen

**Quelle:** Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400–409

**Thema:** Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielen aktivierte Granulozyten und Monozyten eine besondere Rolle im lokalen Entzündungsprozess der Darmwand. Dies ist seit vielen Jahren die Grundlage für den Einsatz von Aphereseverfahren, die gezielt potenziell proinflammatorische Zellen aus dem peripheren Blut entfernen. Strategie ist es, durch Reduktion der Zellzahl im Blut die Transmigration dieser Zellen in die Darmwand einzudämmen bzw. einen „backshift“ von aktivierten Zellen aus der Darmwand hinein ins periphere Blut zu induzieren. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass während der extrakorporalen Passage freigesetzte Mediatoren in den Organismus gelangen und antiinflammatorische/immunmodulatorische Langzeiteffekte auslösen. Dieser Effekt kann durch wiederholte Zytapheresen verstärkt werden. Das Standard-Behandlung-Schema besteht in 1–2 Apheresen pro Woche über einen Zeitraum von 5–11 Wochen.

In Japan sind bereits mehr als 20000 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa erfolgreich mittels Zytapherese behandelt worden. Die meisten Erfahrungen basieren auf 2 Verfahren, Adacolumn® und Cellsorba®, die auch in Europa für die Behandlung der Colitis ulcerosa CE-zertifiziert sind. Mit Granuwash® und Immunopure® haben in den letzten Jahren 2 weitere Verfahren die offizielle Zulassung (CE-Kennzeichnung) für Europa erhalten. Anders als im Arzneimittelsektor führt die Zulassung aber nicht automatisch zur Kostenerstattung. In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und der bisherigen medikamentösen Therapie liegen die Ansprechraten in japanischen Studien bei 50–85% [1]. Die Erfolgsraten bei europäischen Studien liegen niedriger, aber immer noch bei beachtlichen 35–70% [2–4]. Das unterschiedliche Ansprechen lässt sich dadurch erklären, dass bei japanischen Patienten die Apherese in einer früheren Krankheitsphase zur Anwendung kommt. Das hat überwiegend 2 Gründe: Einerseits

kommt insbesondere Azathioprin – ein Standardtherapeutikum in Deutschland – in Japan nur in ganz wenigen spezialisierten Zentren zum Einsatz. Andererseits haben die positiven klinischen Ansprechraten bei sehr guter Verträglichkeit der Zytapherese dazu geführt, dass japanische Gastroenterologen die Indikation für diese Behandlungsform immer häufiger stellen.

Die Standards für Zulassungsstudien unterscheiden sich in Japan von den Regularien in Europa und Nordamerika. Die japanischen Zulassungsstudien [5, 6] fanden in Europa und Nordamerika insbesondere keine Anerkennung, weil

- kein Vergleich gegen Placebo erfolgte,
- keine Verblindung von Patienten und Untersuchern erfolgte (beim Vergleich Apherese gegen Medikation nicht möglich) und
- nicht die international üblichen klinischen Endpunkte gewählt worden waren.

Die hier vorgestellte Zulassungsstudie wurde geplant, um auf höchstem Evidenzlevel die langjährigen positiven Erfahrungen mit der Zytapherese zu bestätigen und damit die Voraussetzung für die Kostenerstattung in Nordamerika und Europa zu schaffen.

**Projekt:** Sands et al. führten eine prospektive, randomisierte, Scheinapherese (Placebo-)kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie bei 168 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa an 36 Studienzentren in den USA und Canada durch. An einer kleineren Companion-Studie mit identischem Studiendesign waren 58 Patienten an 13 Studienzentren in Europa und Japan beteiligt.

Wesentliche Einschlusskriterien waren ein Alter von 18–75 Jahren und das Vorliegen einer aktiven moderaten bis schweren Colitis ulcerosa (definiert als ein Mayo-Score von 6–11; der Mayo-Score berücksichtigt klinische und endoskopische Befunde [7]) trotz Einnahme eines oder mehrerer der folgenden Präparate: 5-ASA seit mindestens 4 Wochen (keine Dosisänderung in den letzten 2 Wochen vor Studieneintritt), höchstens 20 mg Prednison-Äquivalent/Tag (keine Dosisänderung in den letzten 2 Wochen vor Studieneintritt)

oder Azathioprin/6-Mercaptopurin seit mehr als 12 Wochen (keine Dosisänderung in den letzten 4 Wochen vor Studieneintritt). Die Patienten konnten aber auch eingeschlossen werden, wenn aufgrund früherer Ineffektivität oder Intoleranz in definierten Zeiträumen vor Eintritt in die Studie (2–4 Wochen je nach Medikament) keine Medikamenteneinnahme erfolgt war.

Unter Nutzung eines 2:1-Randomisierungs-Schlüssels wurden die Patienten entweder in die Apherese- oder die Scheinapherese-Gruppe eingeteilt. Es wurden 2 Y-Konnektoren, ein spezieller Verbindungsschlauch und 4 Schlauchklappen benutzt, um das zirkulierende Blut entweder durch den Adsorber oder am Adsorber vorbei zu leiten. Der übrige Verfahrensaufbau war identisch. Beide Gruppen erhielten nach einem speziellen Behandlungsplan 10 Apheresen innerhalb von 9 Wochen. Die Verblindung der Patienten wurde in beiden Gruppen durch eine Sichtblockade mittels Vorhängen realisiert. Nur das Apheresepersonal, nicht aber das gastroenterologische (Evaluations-)Team, war informiert über die Art der Apherese.

Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil von Patienten mit klinischer Remission (definiert als ein Mayo-Score von höchstens 2 mit einem Subscore von 0 für rektale Blutung und einem endoskopischen Subscore von höchstens 1) in Woche 12. Klinisches Ansprechen (Response) war definiert als ein um mindestens 3 Punkte reduzierter Mayo-Score in Woche 12 im Vergleich zum Studienbeginn.

**Ergebnisse:** In Woche 12 wiesen 19 von 112 Patienten (17,0%) des aktiven Behandlungsarms eine Remission auf im Vergleich zu 6 von 56 (10,7%) der mittels Scheinapherese „behandelten“ Patienten (kein statistisch signifikanter Unterschied;  $p = 0,361$ ). Ein klinisches Ansprechen zeigten 49 von 112 (43,8%) versus 22 von 56 Patienten (39,3%) (kein statistisch signifikanter Unterschied;  $p = 0,620$ ). Die Ergebnisse der Companion-Studie waren vergleichbar.

**Fazit:** Die vorgestellte Studie bestätigt die positiven Ergebnisse aller früheren Studien nicht. Es konnte kein signifikant positiver klinischer Effekt der Zytapherese im Vergleich zu Placebo (Scheinapherese) bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa aufgezeigt werden.

**Schlüsselwörter:** Zytapherese – Colitis ulcerosa – Scheinapherese – Studienlage  
Dr. Wolfgang Ramlow, Rostock

## Kommentar

Was ist das Bemerkenswerte an dieser Studie? Eine scheinbar allen wissenschaftlichen Ansprüchen des höchsten Evidenzgrades genügende Studie mit negativem Ausgang hat die positiven klinischen Erfahrungen an mehr als 20 000 Patienten zunichte gemacht. Diese eine Studie hat bei den meisten europäischen und nordamerikanischen Gastroenterologen den Eindruck hinterlassen, dass die Apherese-therapie – bei wissenschaftlich „korrektem“ Studiendesign – keinen relevanten klinischen Nutzen bei Colitis ulcerosa hat. In dieser Studie haben jedoch – wie leider in vielen Studien zuvor – die Besonderheiten bei der Planung und Durchführung von Apherese-Studien keine Berücksichtigung gefunden. Auf wesentliche Kritikpunkte will ich im Folgenden eingehen.

#### Neue Einschlusskriterien und heterogene Patientenpopulation

Die Kriterien zur Patientenselektion sind außerordentlich kritisch zu betrachten. Offensichtlich war der erstmals bei Apherese-Studien angewandte Mayo-Score bzw. die mangelnde Erfahrung der Studienteilnehmer bei seiner Anwendung nicht geeignet, Patienten mit wirklich aktiver Entzündung ausreichend exakt zu identifizieren. Unterstützt wurde das noch durch die sehr variabel gehaltenen Einschlusskriterien hinsichtlich der geforderten Vormedikation. So konnten beispielsweise Patienten an der Studie teilnehmen, die lediglich seit mehr als 4 Wochen auf 5-ASA eingestellt waren, aber auch Patienten mit einer Kombinationstherapie aus 5-ASA plus Steroid plus Azathioprin/6-Mercaptopurin. Das Ergebnis war augenscheinlich eine sehr heterogene Studienpopulation. Bei Apherese-Studien mit vergleichbar geringen Patientenzahlen fällt dieser Umstand besonders negativ ins Gewicht. Die Patientencharakteristika offenbaren darüber hinaus deutliche Unterschiede bei der Medikation zwischen den beiden Gruppen. So haben bei der Hauptstudie in der Apherese-Gruppe im Vergleich zur Scheinapheresegruppe circa 10% mehr Patienten Steroide sowohl in der Medikamentenhistorie wie auch in der laufenden Medikation eingenommen.

#### Neue klinische Endpunkte

Nicht nur die Einschlusskriterien waren neu für eine Zytapheresestudie bei Patien-

ten mit Colitis ulcerosa, sondern auch der primäre klinische Endpunkt (Besserung im Mayo-Score) war noch in keiner derartigen Studie zuvor verwendet worden. Es mutet schon etwas merkwürdig an, dass offensichtlich bei der Studienplanung kein großer Wert auf den umfangreichen japanischen und europäischen Erfahrungsschatz gelegt worden war.

#### Scheinapherese ist nicht gleich Placebo

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist die von Regulierungsbehörden und Fachspezialisten zu gern geforderte Scheinapherese. Verkannt wird dabei, dass eine Tablette oder ein Dragee ohne Wirkstoff hier mit einem Verfahren gleichgesetzt wird, bei dem zirkulierendes Blut mit unnatürlichen Einflüssen (u. a. fremde Oberflächen, Blutpumpe, Tageslicht, Antikoagula-ns) konfrontiert wird.

#### Viele Studienzentren – wenige Patienten pro Zentrum

Durch die große Zahl an Studienzentren (36+13) wurden pro Studienzentrum im Durchschnitt nur 4–5 Patienten eingeschlossen. In aphereseunerfahrenen Zentren konnte sich daher gar keine Routine in der Betreuung von Apherese-Patienten entwickeln. Typisch bei placebokontrollierten Studien ist eine relativ hohe Rate an frühzeitigen Studienaussteigern oder -unterbrechern, insbesondere wenn den Studienteilnehmern keine aktive Behandlung nach erfolgreichem Studienabschluss in Aussicht gestellt wird.

Für die Zytapherese ist bekannt, dass zumindest bei der Bevölkerung kaukasischen Ursprungs der maximale Wirkungseintritt im Durchschnitt erst 6–10 Wochen nach Behandlungsbeginn zu erwarten ist. In den meisten Studienzentren bestanden beim medizinischen Personal aber gar keine eigenen Erfahrungen, um Fragen der Patienten zum möglichen Wirkungseintritt adäquat zu beantworten. Bedenkt man den Zeitaufwand der Apheresebehandlung (An- und Abreise inbegriffen) und insbesondere bei männlichen Patienten die Abneigung gegenüber wiederholten Gefäßpunktionen, so erstaunt die hohe Rate der Patienten nicht, die zwar letztendlich die Abschlussuntersuchung wahrnahmen, aber offensichtlich die Apheresesitzungen nicht fortführten. Die Anzahl der tatsächlich durchgeführ-

ten Apheresen wird in der Publikation nicht explizit genannt.

#### Ohne aktive Entzündung keine Besserungsnachweis

Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen ist eine aktive Entzündung Voraussetzung, um einen positiven klinischen Effekt für eine Behandlungsmethode nachzuweisen. Fibrosen und Sklerosen sind außer bei operativem Herangehen keiner kurz dauernden Behandlung zugänglich. Diese Feststellung bestätigt sehr eindrucksvoll eine Subgruppenanalyse der Studie von Sands et al. [8]. Bei 63 Patienten mit erosiven und/oder ulzerativen Veränderungen der Darmschleimhaut (entsprechend einem Höchstwert von 7 Punkten beim modifizierten Riley-Score [9]) war eine signifikante Überlegenheit der Zytapherese gegenüber der Scheinapherese bei klinischer Remission mit 11 von 46 (23,9 %) gegen 0 von 17 (0 %) Patienten ( $p = 0,03$ ) und klinischem Ansprechen mit 25 von 46 (54,3 %) gegen 3 von 17 (17,6 %) Patienten ( $p = 0,01$ ) zu konstatieren. Diese Subgruppenanalyse liefert somit eindrucksvoll die Bestätigung, dass insbesondere die in dieser Studie gewählten Kriterien zur Patientenselektion nicht geeignet waren, die ursprüngliche Fragestellung der Studie adäquat zu evaluieren.

Dr. Wolfgang Ramlow, Rostock

#### Literatur

- 1 Danese S et al. *Digestion* 2008; 77: 96–107
- 2 Krus W et al. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7001–7006
- 3 Dignass AU et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1286–1295
- 4 Emmrich J et al. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2044–2053
- 5 Sawada K et al. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 307–321
- 6 Shimoyama T et al. *J Clin Apher* 2001; 16: 1–9
- 7 Schroeder KW et al. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625–1629
- 8 Sands BE et al. *Gastroenterology* 2008; 135: 400–409
- 9 Feagan BG et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499–2507