

KURZFASSUNG der mit dem ÖMCCV-Forschungsförderungspreis 2008 prämierten Arbeit

“NOD2/CARD 15 gene variants are linked to failure of antibiotic treatment in perianal fistulating Crohn’s disease”

**Dr. Sieglinde Angelberger, MedUni Wien,
Klinische Abt. f. Innere Medizin III,
Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20**

Einleitung:

Perianale Fisteln stellen bei ca. 5% der Patienten mit Morbus Crohn (MC) das Erstsymptom dar, mit Zunahme der Häufigkeit auf 30% aller Patienten im Verlauf deren Erkrankung. Patienten mit Befall des Dickdarms und v.a. des Mastdarms sind besonders von dieser Form der Krankheit betroffen. Entsprechend des Konsensus der europäischen Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa- Organisation (ECCO) werden perianale Fisteln initial mit Antibiotika wie Ciprofloxacin (z.B. Ciproxin[®]) oder Metronidazol (z.B. Anaerobex[®]) behandelt. Ein zumindest kurzfristiger Therapieerfolg kann bei bis zu 50% der betroffenen Patienten erzielt werden, wenngleich es nach Absetzen der Therapie häufig zu einer Wiederkehr der Fistelsymptome kommt. Es besteht daher dringender Bedarf nach Markern zur Vorhersage von der Wirksamkeit einer Therapie, um dem einzelnen Patienten eine „maßgeschneiderte“ Therapie bei perianalen Fisteln anbieten zu können.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Veränderungen im Erbmateriale (Mutationen) im NOD2/CARD15 Gen das Risiko an MC zu erkranken in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung deutlich erhöhen. NOD2/CARD15 spielt als Erkennungsstruktur in der Zelle (intrazellulärer Rezeptor) in der Abwehr von Bakterien und nachfolgender Aktivierung der Entzündungsreaktion eine wesentliche Rolle. NOD2/CARD15 ist v.a. in spezialisierten Drüsenzellen, den sogenannten Paneth-Zellen, im unteren Abschnitt des Dünndarms zu finden. Paneth-Zellen produzieren antibakterielle Stoffe wie z.B. die α -Defensine und geben diese in den Darm ab. Vor allem Patienten mit Morbus Crohn im letzten Abschnitt des Dünndarms, dem sogenannten terminalen Ileum, weisen Mutationen im NOD2/CARD15 Gen auf und sind somit von einer verminderten Produktion der α -Defensine betroffen. Bei Patienten mit Morbus Crohn des Dickdarms wurde hingegen eine genetisch

bedingte reduzierte Bildung von den ebenfalls antibakteriell wirksamen β -Defensinen (HBD-2) beobachtet. Eine Reduktion des körpereigenen antibakteriellen Schutzes im Darm könnte somit eine verstärkte Einwanderung von Bakterien in die Schleimhaut bedingen und infolge eine chronische Entzündung hervorrufen, die zu den typischen Symptomen von MC führt.

In dieser Studie untersuchten wir, ob genetische Veränderungen in der Produktion der körpereigenen antibakteriellen Abwehr (NOD2/CARD15 und HBD-2) Einfluss auf das Therapieansprechen von perianalen Fisteln auf Antibiotika bei Patienten mit MC nehmen können.

Methodik:

52 Patienten (f:m=24:28, Alter median: 36 Jahre), die seit mindestens 3 Monaten an aktiv, sezernierenden perianalen Fisteln litten, wurden mit den Antibiotika Ciprofloxacin (z.B. Ciproxin[®], 500-1000 mg/Tag, n=49) oder Metronidazol (z.B. Anaerobex[®], 1000-2000 mg/Tag, n=3) über eine mediane Dauer von 7 (zwischen 2 und 8) Wochen behandelt. Als Begleitmedikation waren Azathioprin (z.B. Imurek[®]) oder 5-Aminosalizylat-Produkten (z.B. Salofalk[®], Claversal[®], Pentasa[®]) erlaubt, sofern die Dosis in den letzten 12 bzw. 4 Wochen nicht geändert wurde. Kortisosteroide (z.B. Prednisolon) durften zur Behandlung eines akuten Schubes verordnet werden. Andere immunmodulierende Medikamente, wie z.B. Cyclosporin (Sandimmun[®]) oder Infliximab (Remicade[®]), waren innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn nicht erlaubt. Entsprechend eines standardisierten Beurteilungssystems, dem "Fistula Drainage Assessment", wurde ein komplettes Ansprechen (Responder) als vollständiger Verschluss aller Fisteln 6-8 Wochen nach Therapiebeginn definiert. Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, galten als Therapieversager (Non-Responder). Die genetischen Untersuchungen der wesentlichen Mutationen von NOD2/CARD15 (SNP8,12 und 13) und der HBD-2-Kopien-Zahl erfolgte mittels 5' Nuklease Assay (TaqMan[®]). Für die statistische Ausarbeitung der Daten wurde der Exakte Test nach Fisher sowie der Wilcoxon Test verwendet.

Ergebnisse:

Aufgrund von Durchfall musste die antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin bei einer Patientin beendet werden. Sie schied somit für die weiteren Berechnungen aus.

Bei 13 Patienten (25.5%) konnte ein komplettes Ansprechen erzielt werden, 38 (74.5%) zeigten jedoch keinen oder nur einen geringen Behandlungserfolg. Eine Operation aufgrund eines perianalen Abszesses war bei 3 Patienten notwendig.

Veränderungen im NOD2/CARD15 Gen waren bei 12 (23.5%) Patienten nachweisbar. Komplettes Ansprechen auf die antibiotische Therapie konnte bei 13 von 39 Patienten (33.3%) ohne NOD2/CARD15 Mutation, jedoch bei keinem Patienten (0%) mit einer Mutation beobachtet werden ($p=0.02$). Die HBD-2-Gen-Kopien-Anzahl zeigte keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Therapieresponse (Median 4; Bereich zwischen 2 und 6). Es konnte gezeigt werden, dass es keinen Zusammenhang zwischen komplettem Ansprechen auf die antibiotische Therapie und der Begleitmedikation mit Azathioprin und Kortikosteroiden, der Dauer des Fistelleidens, der Anzahl an Fisteln und dem Rauchen gab.

Diskussion:

Diese Daten weisen erstmalig auf eine mögliche pharmakogenetische Bedeutung von NOD2/CARD15 bei Morbus Crohn hin. Das Fehlen einer Veränderung im NOD2/CARD15 Gen erscheint als Voraussetzung für die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie gegen die bakterielle Flora bei perianalen Fisteln.

Der genaue Entstehungsmechanismus von perianalen Fisteln ist bis dato unbekannt. Diskutiert wird, dass sie entweder aus tiefen Geschwüren im Mastdarm- oder Anusbereich oder aus entzündeten Analkanaldrüsen entstehen. Eine wesentliche Rolle in der Entstehung dürfte auch die Darmflora spielen. Durch einen vorübergehenden künstlichen Darmausgang (Ileo- oder Kolostoma) kann es durch Umleitung des Stuhls zu einer Abheilung der Entzündung im Mastdarm sowie zu einem Verschluss von perianalen Fisteln kommen. Auch eine antibiotische Therapie kann zum Fistelverschluss führen. Stellt man jedoch die Kontinuität des Stuhlfusses durch Verschluss des Stomas wieder her oder setzt die antibiotische Therapie ab, kommt es häufig zum Wiederauftreten des Fistelausflusses.

Komplettes Ansprechen auf die antibiotische Therapie konnte bei einem Viertel der Patienten gezeigt werden. Keiner dieser Patienten wies eine Veränderung im NOD2/CARD15 Gen auf, im Gegensatz dazu zeigten alle Patienten mit Genmutation nur ein inkomplettes oder kein Ansprechen auf die Therapie. Deshalb vermuten wir, dass NOD2/CARD15 ein wesentlicher Faktor für das Ansprechen einer antibiotischer Therapie bei perianalen Fisteln ist.

Unsere Beobachtung eines besseren Therapieerfolges bei Patienten ohne NOD2/CARD15 Mutation lässt vermuten, dass eine Verminderung der Abwehrmechanismen der Schleimhaut aufgrund einer NOD2/CARD15 Mutation zu einer veränderten Darmflora führt, die schlechter auf eine antibiotische Therapie anspricht. Eine andere Möglichkeit wäre auch, dass die von bestimmten Schleimhautzellen abgegebenen antibakteriellen Defensine mit den Antibiotika in der Bekämpfung der Bakterien zusammenwirken und so die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie bei Patienten ohne NOD2/CARD15 Mutation verstärken.

Zusammenfassend weisen unsere Daten auf eine pharmakogenetische Bedeutung von NOD2/CARD15 im Therapieansprechen bei fistulierendem MC hin. Dies könnte einen ersten wesentlichen Schritt in Richtung einer auf den Patienten mit Morbus Crohn „maßgeschneiderte“ Therapie darstellen. Die Verabreichung von Antibiotika bei Patienten mit perianaler Fistulierung und gleichzeitigem Vorliegen von Mutationen im NOD2/CARD15 Gen erscheint wenig sinnvoll. Die rechtzeitige Erwägung therapeutischer Alternativen bei diesen Patienten könnte helfen, das Risiko für Nebenwirkungen unter einer antibiotischen Therapie zu minimieren.

Kontakte: Dr. S. Angelberger, sieglinde.angelberger@meduniwien.ac.at
Tel. (01) 40400/4741 DW, Fax: (01) 40400/4735