

Adalimumab in der Behandlung der Colitis ulcerosa – ein Konsensus der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

Adalimumab for the Treatment of Ulcerative Colitis – A Consensus Report by the Working Group Inflammatory Bowel Diseases of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology

Autoren

G. Novacek¹, C. Dejaco¹, P. Knoflach², A. Moschen³, W. Petritsch⁴, H. Vogelsang¹, W. Reinisch¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Colitis ulcerosa
- chronisch entzündliche Darmerkrankung
- TNF-alpha-Blocker

Key words

- ulcerative colitis
- chronic inflammatory bowel disease
- TNF alpha inhibitor

eingereicht 6.7.2013
akzeptiert 27.9.2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1355818>
Online-Publikation: 31.1.2014
Z Gastroenterol 2014; 52: 204–211 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gottfried Novacek
Medizinische Universität Wien,
Universitätsklinik für Innere
Medizin III, Klinische Abteilung
für Gastroenterologie und
Hepatologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Vienna
Austria
Tel.: ++43/1/4 04 00 47 41
Fax: ++43/1/4 04 00 47 35
gottfried.novacek@
meduniwien.ac.at

Zusammenfassung

TNF-alpha-Antikörper haben den Verlauf der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa wesentlich verbessert. Adalimumab ist der erste vollständig humane, monoklonale TNF-alpha-Antikörper, den Patienten selbst subkutan applizieren können. Adalimumab ist seit April 2012 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven Colitis ulcerosa bei Patienten zugelassen, bei denen mit einer adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum kein ausreichendes Ansprechen erzielt werden konnte, oder die eine entsprechende Unverträglichkeit aufweisen oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind. Mit Adalimumab können verglichen mit Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa häufiger eine klinische Remission und eine mukosale Heilung induziert und aufrechterhalten werden, die Zahl der Colitis ulcerosa-bedingten Krankenhausaufenthalte verringert sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden. Der Wirkungseintritt kann bereits nach 2 Wochen der Therapie erfolgen. Die Sicherheitsdaten von Adalimumab entsprechen weitgehend jenen anderer TNF-alpha-Blocker. In den bisher publizierten Studien zum Einsatz von Adalimumab bei Colitis ulcerosa wurden keine neuen Sicherheitsfragen aufgeworfen. Der vorliegende Konsensusbericht der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) fasst die aktuelle Datenlage zu Adalimumab in der Behandlung der Colitis ulcerosa zusammen und soll als praktischer Leitfaden für die Anwendung von Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa dienen.

Abstract

TNF alpha antibodies have clearly improved the outcome of moderately to severely active ulcerative colitis. Adalimumab is the first fully human, monoclonal TNF alpha antibody, which is administered subcutaneously. Since April 2012 adalimumab is approved for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and an immunosuppressant or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies. Adalimumab can induce and maintain clinical remission and mucosal healing compared to placebo in moderately to severely active ulcerative colitis, can reduce the rate of ulcerative colitis related hospitalisations and improve health-related quality of life. The response can be observed after two weeks of treatment. The safety profile of adalimumab is comparable to those of other TNF alpha inhibitors. Studies on the treatment of ulcerative colitis with adalimumab did not reveal new safety aspects. The present consensus report by the Working Group Inflammatory Bowel Diseases of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology presents the existing evidence of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and is aimed to assist as code of its practice.

Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung des Dickdarms [1, 2], die auf Mukosa und Submukosa beschränkt ist. Der Verlauf der Erkrankung kann hinsichtlich Ausdehnung und Krankheitsaktivität sehr unterschiedlich sein. Davon abhängig stehen verschiedene Medikamente in unterschiedlichen Verabreichungsformen zur Verfügung.

Adalimumab (Humira®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha), einem proinflammatorischen Zytokin und pathogenetischem Schlüsselmediator von Colitis ulcerosa, und kann vom Patienten selbst subkutan appliziert werden [3]. TNF-alpha wird bei Colitis ulcerosa von verschiedenen Zellen der entzündeten Schleimhaut, wie Makrophagen, aktivierten T-Zellen etc. vermehrt produziert und freigesetzt, und ist in erhöhter Konzentration in Blut, Schleimhaut und Stuhl nachweisbar [4–6].

Seit April 2012 ist Adalimumab in der Europäischen Union zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist [7]. Die Zulassung basiert auf Analysen der Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 [8, 9], die zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa mit Adalimumab eine klinische Remission induziert und diese aufrecht erhalten werden kann.

Weiters ist Adalimumab im Bereich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen für die Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven adulten Morbus Crohn (2012) und für den schweren, aktiven pädiatrischen Morbus Crohn ab sechs Jahren (2012) zugelassen [7, 10].

Zugelassene Indikationen von Adalimumab für andere chronisch entzündliche Erkrankungen sind rheumatoide Arthritis (2003), Psoriasis-Arthritis (2005), ankylosierende Spondylitis (2006), nicht röntgenologische axiale Spondylarthritis (2012), polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (2008 ab 13 Jahren; 2011 ab 2 Jahren) und Plaque-Psoriasis (2007) [10].

Der vorliegende Konsensusbericht der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) ist als praktischer Leitfaden für den Einsatz von Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa gedacht. Die Themen wurden von GN vorgeschlagen. Die Teilnehmer des Konsensus, die der Autorenliste entspricht, wurden von GN ausgesucht und sollten für die zugeordneten Kapitel basierend auf den internationalen Richtlinien Entwürfe für Text und Empfehlungen erarbeiten (Delphi-Prozess). Alle Konsensusteilnehmer sind Mitglieder der Arbeitsgruppe „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ der ÖGGH und haben langjährige Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowohl im stationären als auch im ambulanten (Spezialambulanzen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen) Bereich. Empfehlungen und Text basieren auf der verfügbaren Literatur (systematische Literatursuche mittels MedLine/PubMed und Cochrane Database sowie Abstracts der großen internationalen Kongresse) und wurden hinsichtlich Evidenzgrad (Level of Evidence, EL) und Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation, RG) entsprechend dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine bewertet (● **Tab. 1**). Die Statements wurden im Rahmen eines Treffens am 21.1.2013 von den Konsensusteilnehmern erarbeitet und am 5.4.2013 in einem größeren Teilnehmerkreis beim jährlich stattfindenden Treffen der Arbeitsgruppe „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ der ÖGGH in Wey-

Tab. 1 Evidenz- und Empfehlungsgrade basierend auf dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine¹ (Quelle: „The Oxford 2011 Levels of Evidence“. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

Level of Evidence (Treatment Benefits)	
1*	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials
2*	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3*	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**
4*	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**
5*	Mechanism-based reasoning
Level of Evidence (Treatment Harms)	
1*	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, on-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect
2*	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
3*	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (postmarketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)* **
4*	Case-series, case-control, or historically controlled studies**
5*	Mechanism-based reasoning
Grades of Recommendation	
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolation from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

¹ * Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO***), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Levels may be graded up if there is a large or very large effect size. ** As always, a systematic review is generally better than an individual study. *** PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome).

regg (Österreich) präsentiert, nochmals diskutiert und beschlossen. Für jedes Statement war eine Zustimmung von mehr als 80% der Teilnehmer erforderlich. Die Kapitel des Dokuments wurden von den zuständigen Teilnehmern verfasst, von allen anderen Autoren überarbeitet und die finale Version von diesen akzeptiert.

Induktionstherapie

Einige kleine Open-Label-Studien und Fallberichte deuteten darauf hin, dass Adalimumab bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa eine Remission induzieren kann [11–13]. Die Remissionsinduktion mit Adalimumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver CU wurde in der Folge in 2 großen, zulassungsrelevanten Phase-III-Studien – ULTRA 1 [8] und ULTRA 2 [9] – untersucht. Die Empfehlungen dieses Konsensus beruhen hauptsächlich auf den Daten dieser beiden Studien.

ULTRA 1 war eine 8 Wochen dauernde, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die in 94 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt wurde [8]. In die Studie aufgenommen wurden ambulante erwachsene Patienten mit biopsisch bestätigter mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva einen Mayo-Score ≥ 6 Punkten und einen endoskopischen Subscore ≥ 2 Punkten aufwiesen. Die Patienten durften bisher kein Biologikum, insbesondere keinen TNF- α -Blocker, erhalten haben. Zunächst wurde nur ein Induktionsschema (160 mg Adalimumab s. c. in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 und je 40 mg in den Wochen 4 und 6 = ADA160/80) gegen Placebo geprüft. Aufgrund einer Aufforderung durch die europäische Zulassungsbehörde wur-

de später das Protokoll erweitert und eine zusätzliche Gruppe mit einem niedriger dosierten Induktionsprotokoll (80 mg in Woche 0, gefolgt von je 40 mg in den Wochen 2, 4 und 6 = ADA80/40) eingeführt, sodass am Ende eine Randomisierung 1:1:1 von insgesamt 390 Patienten vorlag. Der primäre Endpunkt war klinische Remission, definiert als Mayo-Score ≤ 2 (wobei kein klinischer Subscore > 1 sein durfte) zur Woche 8. Sekundäre Endpunkte waren das klinische Ansprechen, Mukosaheilung, rektaler Blutungsscore ≤ 1 , Untersucherscore der Gesamteinschätzung und Stuhlfrequenzscore. Dabei war klinisches Ansprechen definiert als Abfall des Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, sofern dieser Abfall $\geq 30\%$ vom Ausgangswert betrug, und gleichzeitig ein Abfall des rektalen Blutungsscores um ≥ 1 Punkt vorlag oder dieser höchstens 1 Punkt betrug.

ULTRA 2 umfasste 494 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, wobei die Einschlusskriterien grundsätzlich jenen von ULTRA 1 entsprachen [9]. Allerdings war bei ULTRA 2 eine Vortherapie mit TNF- α -Blockern (nicht jedoch mit Adalimumab) erlaubt, sofern sie aufgrund von Unverträglichkeit oder Wirkungsverlust seit mehr als 8 Wochen abgesetzt waren. Das Induktionsschema in ULTRA 2 war ADA160/80. Anschließend wurde Adalimumab 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Die primären Endpunkte dieser Studie waren Remission in Woche 8 sowie in Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren u. a. das klinische Ansprechen in Woche 8 und 52.

Dosierungsempfehlung und Zeitpunkt der Beurteilung der Wirksamkeit

In ULTRA 1 waren zu Woche 8 in der ADA160/80-Gruppe mehr Patienten in klinischer Remission als in der Placebogruppe: 18,5 vs. 9,2% ($p=0,031$). In der ADA80/40-Gruppe betrug die Rate der Patienten in klinischer Remission 10%, dieser Unterschied war gegenüber der Placebogruppe nicht signifikant ($p=0,833$). Signifikant höhere Remissionsraten im „partial Mayo-Score“ (≤ 2 mit keinem Subscore > 1 ; ohne Berücksichtigung der Endoskopie) fanden sich in der ADA160/80-Gruppe im Vergleich zu Placebo ab der Woche 4. Ein klinisches Ansprechen fand sich in der ADA160/80-Gruppe in 54,6%, in der ADA80/40-Gruppe in 51,5% und in der Placebogruppe in 44,6% (nicht signifikant). Bei den anderen sekundären Endpunkten zeigte sich nur beim rektalen Blutungsscore (77,7 vs. 66,2%; $p=0,038$) und beim Untersucherscore der Gesamteinschätzung (60,0 vs. 46,9%; $p=0,035$) ein Unterschied zugunsten der ADA160/80-Gruppe vs. der Placebogruppe. Kein Unterschied ergab sich zwischen ADA80/40 und Placebo. Ähnlich wie in ULTRA 1 betrug in ULTRA 2 die klinische Remissionsrate in Woche 8 16,5% unter ADA160/80 mg und 9,3% unter Placebo ($p=0,019$). Signifikant höhere Remissionsraten im „partial Mayo-Score“ fanden sich in der Adalimumabgruppe im Vergleich zu Placebo bereits ab der Woche 2. Die klinische Ansprechrate zur Woche 8 lag bei 50,4% unter Adalimumab und 34,6% unter Placebo ($p < 0,001$).

Statement 1

- ▶ Die Induktion hat mit Adalimumab 160/80 mg s. c. in Woche 0 bzw. 2 zu erfolgen. (EL 1, RG A).
- ▶ Danach soll die Therapie mit 40 mg alle 2 Wochen fortgesetzt werden. (EL 1, RG A).
- ▶ Die Evaluierung des Therapieansprechens soll spätestens 8 bis 12 Wochen nach Therapieeinleitung erfolgen. (EL 5, RG D).

Begleittherapie

Generell ist es das Ziel, auch bei steroidabhängigen Patienten, Kortikosteroide so gering wie möglich zu dosieren und möglichst rasch auszuschleichen und eine steroidfreie Remission zu erzielen [1]. In der ULTRA 1-Studie und in der ULTRA 2-Studie hatten etwa 60% der Patienten zu Studienbeginn Kortikosteroide [8, 9]. Der Anteil der Patienten, die in der ULTRA 1- und ULTRA 2-Studie eine Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin hatten, betrug in beiden Gruppen etwa 35–40%. In beiden Studien wurde die Dosierung von Kortikosteroiden in den ersten 8 Wochen konstant gehalten. Während in der ULTRA 1-Studie der Therapieeffekt bei Patienten mit Immunsuppressiva aber ohne Steroide etwas ausgeprägter war (Remissionsrate 21,4% in der ADA160/80-mg-Gruppe), schnitten in der ULTRA 2-Studie die Patienten, die keine der beiden Medikamente zu Studienbeginn hatten, etwas besser ab. Studien, bei denen adalimumab- und thiopurinnaive Patienten in entweder eine Monotherapiegruppe oder eine Kombinationsgruppe randomisiert wurden, gibt es nicht. Somit ist die Wirksamkeit einer entsprechenden Begleittherapie derzeit nicht zu beantworten.

Statement 2

- ▶ Bei steroidabhängigen Patienten sollen Kortikosteroide so niedrig wie möglich dosiert und so rasch wie möglich ausgeschlichen werden. (EL 5, RG D).
- ▶ Die Wirksamkeit einer Begleittherapie mit Thiopurinen ist derzeit unklar. (EL 5, RG D).

Einfluss einer Vorbehandlung mit einem anderen TNF-alpha-Blocker und anderer Faktoren auf das Ansprechen

TNF- α -Blocker-naive Patienten sprechen besser an als Patienten, die bereits mit einem TNF- α -Blocker vorbehandelt sind. In ULTRA 2 zeigten TNF- α -Blocker-naive Patienten in Woche 8 unter Adalimumab eine Remissionsrate von 21,3 vs. 11% unter Placebo ($p=0,017$). Die entsprechenden Werte bei mit TNF- α -Blockern vorbehandelten Patienten in Woche 8 betragen 9,2 vs. 6,9% ($p=0,559$).

Weiters sprachen in der ULTRA 1-Studie Patienten mit nicht oder nur gering erhöhtem CRP (< 1 mg/dl) besser an als Patienten mit höheren CRP-Werten. Und Patienten mit einem Mayo-Score < 10 hatten höhere Remissionsraten als jene mit schwerer Erkrankung [9].

Statement 3

- ▶ Anti-TNF- α -naive Patienten sowie Patienten mit einem moderaten Schub einer Colitis ulcerosa und fehlendem oder nur geringgradig erhöhtem CRP weisen ein besseres Ansprechen auf Adalimumab auf als Patienten mit einem schweren Schub. (EL 2, RG B).

Zeitlicher Abstand zu anderen TNF-alpha-Blockern

Bei mit Infliximab vorbehandelten Patienten soll jedenfalls ein Abstand von mindestens 4 Wochen zum Beginn einer Therapie mit Adalimumab eingehalten werden. Die Frage, ob ein Patient, bei dem eine Vortherapie mit einem anderen TNF- α -Blocker nicht länger als 4 Wochen (Mindestintervall) zurückliegt, mit

ADA160/80 oder mit ADA80/40 induziert werden soll, ist derzeit offen und muss nach individuellen Kriterien wie Begleittherapie, Körpergewicht, Alter etc. entschieden werden.

Fulminante Colitis ulcerosa

Die fulminante Colitis ulcerosa, die einer stationären Aufnahme bedarf, ist ein schweres Krankheitsbild, das mit einer hohen Kolektomie rate vergesellschaftet ist. Da weder in den Studien ULTRA 1 und 2 noch in anderen Publikationen Adalimumab bei diesem Patientenkollektiv zum Einsatz kam, kann keine Aussage über die Wirksamkeit von Adalimumab bei fulminanter Colitis ulcerosa getroffen werden.

Statement 4

- ▶ Adalimumab ist zur Behandlung von hospitalisierten Patienten mit einem fulminanten Schub nicht geprüft worden (EL 5, RG D).

Erhaltungstherapie

Für die Einschätzung der Effektivität der Erhaltungstherapie mit Adalimumab ist die ULTRA 2-Studie von besonderer Bedeutung, weil es sich hier um die einzigen voll publizierten, randomisierten, kontrollierten Studiendaten über 52 Wochen handelt [9]. Nach 52 Wochen betrugen die klinischen Remissionsraten in der Adalimumabgruppe 17,3% und in der Placebogruppe 8,5% ($p=0,004$). Die entsprechenden Raten für das klinische Ansprechen (Definition siehe unter Induktionstherapie) betrugen 30,2 und 18,3% ($p=0,002$). In einer noch laufenden, offenen Verlängerungsstudie, die sowohl Patienten aus ULTRA 1 als auch aus ULTRA 2 umfasst ($n=992$) zeigte sich, dass der „Partial Mayo-Score“ (PMS=Mayo-Score ohne den endoskopischen Subscore) vom Beginn der Therapie bis zu Woche 172 stetig abnahm (im Mittel 5,9 zu Therapiebeginn vs. 1,4 nach 172 Wochen), wengleich hier das Phänomen der Selektionierung vom Ansprechen auf Adalimumab berücksichtigt werden muss [14].

Laut Protokoll der ULTRA 2-Studie konnten Patienten mit zufriedenstellendem Ansprechen in Woche 8 ab diesem Zeitpunkt beginnen, ihre Steroiddosis zu reduzieren. Unter Adalimumab konnten bei 13,3% der Patienten, die Steroide bei Studienbeginn hatten, vor Woche 52 die Kortikosteroide abgesetzt und zu Woche 52 eine Remission erreicht werden, unter Placebo bei 5,7% ($p=0,035$) [9].

Einfluss einer Vorbehandlung mit einem anderen TNF-alpha-Blocker und anderer Faktoren auf das langfristige Ansprechen

Der Anteil der mit TNF- α -Blockern vorbehandelten Patienten lag in der Adalimumabgruppe bei 40%, in der Placebogruppe bei 41%, die Rate der mit Thiopurinen behandelten Patienten bei 38 bzw. 32,5% und die Rate der mit Steroiden therapierten Patienten bei 60 bzw. 57%.

Adalimumab war sowohl bei TNF- α -Blocker-naiven als auch bei mit TNF- α -Blockern vorbehandelten Patienten wirksam, jedoch sprachen TNF- α -Blocker-naive Patienten besser an. In der Gruppe der TNF- α -Blocker-naiven Patienten lag die Remissionsrate unter Adalimumab nach 52 Wochen bei 22 vs. 12,4% unter Placebo ($p=0,029$). Die Ansprechraten betrugen 36,7 bzw. 24,1% ($p=0,019$). Auch in der Subgruppe der mit TNF- α -Blockern vorbe-

handelten Patienten fand sich nach 52 Wochen – im Gegensatz zu den Ergebnissen nach 8 Wochen – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo hinsichtlich der klinischen Remission: 10,2 vs. 3% ($p=0,039$). Die Ansprechraten betrugen 20,4 vs. 9,9% ($p=0,038$).

Daten aus einer spanischen Datenbank zeigten bei 30 mit Infliximab vorbehandelten Patienten nach Induktion mit ADA160/80 zu Woche 12 eine Ansprechrate von 60% und eine Remissionsrate von 27% [15]. Nach einem Jahr war die Hälfte der Patienten noch unter Adalimumab und 20% wurden kolektomiert. Etwas höhere Kolektomie raten (41 bzw. 50% nach 2 Jahren) bei ebenfalls großteils mit Infliximab vorbehandelten Patienten wurden in 2 kleinen Serien angegeben [16, 17]. Der grundsätzliche Einfluss einer Vorbehandlung mit einem TNF- α -Blocker auf die Wirksamkeit von Adalimumab wurde bereits im Statement 3 berücksichtigt.

In einer kleinen Single-Center-Studie wurde die Wirksamkeit von Adalimumab ($n=25$) und Infliximab ($n=28$) verglichen [18]. Es konnte kein Unterschied in der Ansprech- und Remissionsrate zwischen beiden Substanzen festgestellt werden, wengleich die Studie nicht darauf ausgelegt war, eine tatsächliche Beweisführung über die mögliche Gleichwertigkeit der Präparate zu beurteilen.

Einer der relevantesten Prädiktoren für die mittel- und langfristige Wirksamkeit ist das Ansprechen zu Woche 8. Eine Analyse der Daten aus ULTRA 2 zeigte, dass Patienten, die zu Woche 8 auf eine Induktion mit ADA160/80 angesprochen hatten, in ca. 50% ein Ansprechen und in ca. 30% eine Remission in Woche 52 aufwiesen [19]. Eine offene Verlängerungsphase von ULTRA 1 zeigte nach einem Jahr eine klinische Remissionsrate von 29,5% in der Gesamtgruppe der mit Adalimumab behandelten Patienten [20]. Bei jenen Patienten, die zu Woche 8 ansprachen, lag die Remissionsrate bei 38,8%.

Statement 5

- ▶ Patienten, die nach Therapieeinleitung ein Ansprechen auf Adalimumab verzeichnen, sollen in eine Erhaltungstherapie auf 40 mg jede zweite Woche übergeführt werden (EL 2, RG B).
- ▶ Patienten mit CU können bei Ansprechen nach 8 Wochen auf 160/80 mg Adalimumab nach einem Jahr in 50% ihr Ansprechen erhalten und in 30% eine Remission erreichen (EL 2, RG B).
- ▶ Adalimumab erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Steroidtherapie auszuschleichen (EL 2, RG B).

Therapieeskalation

Patienten in der ULTRA 2-Studie, die nach 12 Wochen kein Ansprechen zeigten, konnten in den Open-Label-Arm der Studie überwechseln und ggf. im Sinne einer Therapieeskalation mit 40 mg Adalimumab einmal wöchentlich behandelt werden.

Von ursprünglich 258 in die ADA160/80/40-Gruppe randomisierten Patienten der ULTRA 2-Studie mussten 10 wegen Noncompliance exkludiert werden. Von den anderen 248 beendeten 94 die Studie nicht, 63 davon wegen mangelnder Wirksamkeit. 154 Patienten in dieser Gruppe beendeten die Studie, davon 114 (74%) mit der ursprünglichen Dosierung (82 in der randomisierten Stu-

die, 32 im Open-Label-Arm) und 40 (26%) Patienten mit 40 mg Adalimumab einmal wöchentlich [9].

Von jenen 248 mit Adalimumab behandelten Patienten, die zu Woche 8 angesprochen hatten (Woche-8-Responder) (n = 123), mussten 20 (16,3%) auf Adalimumab 40 mg wöchentlich umgestellt werden, von jenen, bei denen zu Woche 8 kein Ansprechen vorlag (Woche-8-Nonresponder) (n = 125), mussten jedoch 48 (38,4%) auf wöchentliche Therapie umgestellt werden [21]. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen TNF- α -Blocker-naiven und mit TNF- α -Blockern vorbehandelten Patienten. Eine Remission zu Woche 52 erreichten allerdings nach strengen Kriterien (NRI = „Nonresponder Imputation“, d. h. bei fehlendem Mayo-Score zu Woche 52 oder Dosisescalation wird der Patient als Nonresponder gewertet) auch durch eine Dosisescalation nur 2,1% der Woche-8-Nonresponder, jedoch 20% der Woche-8-Responder (Letzteres sind Patienten, die zunächst ein Ansprechen zeigten, dieses jedoch später verloren, sodass eine Dosisescalation notwendig wurde). Die analogen Zahlen (NRI) für das Ansprechen zu Woche 52 betragen 25% für Woche-8-Nonresponder und 45% für Woche-8-Responder [21]. Die Raten für Mukosaheilung (NRI) betragen 45 und 29,2% (s. auch Kapitel über Mukosaheilung).

Das bedeutet, dass ca. ein Viertel der Patienten (68 von 248 Patienten = 27,%) mit mäßiger bis schwerer CU aufgrund fehlenden und unzureichenden Ansprechens oder sekundärem Wirkungsverlust eine Dosisescalation benötigt [9]. Spätestens 8 Wochen nach Dosisescalation sollte über den Therapieerfolg entschieden werden. Über die Dauer der Therapieescalation kann derzeit keine klare Empfehlung abgegeben werden. Eine Dosisreduktion auf Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen sollte jedoch nur nach Erzielen einer klinischen Remission angestrebt werden. Die Datenlage hinsichtlich einer Therapiesteuerung über Adalimumab-Talspiegel ist derzeit unzureichend.

Statement 6

- ▶ Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen oder sekundärem Therapieversagen („loss of response“) auf Adalimumab kann eine Intervallverkürzung auf 40 mg wöchentlich sinnvoll sein. (EL 3, RG C).

Mukosaheilung

Unter Mukosaheilung (MH) bei Colitis ulcerosa ist eine weitgehende Abheilung der endoskopisch fassbaren Veränderungen ohne Nachweis von Schleimhautläsionen gemeint. Meist wird sie durch einen endoskopischen Mayo-Subscore von 0–1 oder einen Baron-Score von 0 oder 0–1 definiert [22]. In den letzten Jahren hat sich die Mukosaheilung zunehmend als therapeutisches Ziel bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen etabliert, da gehäuft Evidenz für eine prädiktive Bedeutung auf den weiteren klinischen Verlauf besteht [23]. Bei Colitis ulcerosa ist eine MH mit einer höheren Ansprechrate und einer niedrigeren Rate klinischer Rezidive assoziiert [24–26]. So war z. B. in der ACT1- und ACT2-Studie der Anteil der infliximabbehandelten Patienten in klinischer Remission zur Woche 30 umso höher, je geringer der endoskopische Subscore zur Woche 8 war [24].

Auch bez. Hospitalisierungen, der Notwendigkeit immunsuppressiver Therapie und der Indikation für eine Kolektomie zeigte sich in einer Studie von Ardizzone et al., dass Patienten mit kom-

pletter MH (Baron-Score 0) in jeder dieser 3 Modalitäten signifikant besser abschneiden als Patienten mit einer partiellen MH (Baron-Score 1–3) [27]. Der geringere Bedarf an Kolektomien wurde auch in weiteren Publikationen gezeigt, darunter in einer Analyse der Daten der ACT1- und ACT2-Studie und in einer norwegischen populationsbasierten Kohortenstudie [24, 28–30]. Ebenfalls beschrieben ist, dass der histologische Entzündungsgrad das Risiko für kolorektale Neoplasien [31] und den klinischen Verlauf der CU beeinflusst [32].

Adalimumab kann MH induzieren und erhalten. Das konnte in der ULTRA 2-Studie gezeigt werden. Sowohl zu Woche 8 (41,1% MH unter Adalimumab vs. 31,7% unter Placebo; p = 0,032) als auch zu Woche 52 (25,0 vs. 15,4%; p = 0,009) waren die Raten der MH unter Adalimumab signifikant höher als unter Placebo [9]. Bei Woche-8-Respondern auf Adalimumab liegt die MH-Rate zu Woche 52 mit knapp über 40% merklich höher [33]. Auch bezüglich MH zeigen Anti-TNF- α -naive Patienten deutlich höhere Heilungsraten als mit TNF- α -Blockern vorbehandelte Patienten (31,3 vs. 15,3% [9, 33]). Dieser Unterschied zwischen TNF- α -Blockern naiven und vorbehandelten Patienten ist jedoch in der Gruppe der Woche-8-Responder merklich geringer, sodass dem Ansprechen auf Adalimumab zu Woche 8 eine relevante prädiktive Bedeutung zukommt [33].

In einer Open-Label-Studie mit 20-CU-Patienten, die fast alle mit Infliximab vorbehandelt waren, ließ sich mittels Adalimumab in 30% zu Woche 8 eine MH erzielen [11]. In einer multizentrischen Observationsstudie aus Italien mit 87 Patienten mit Colitis ulcerosa, von denen 78% mit Infliximab vorbehandelt waren, hatten 48% der Patienten unter Adalimumab eine MH (endoskopischer Mayo-Score 0–1) (mediane Zeit zur Endoskopie 11 Monate, Interquartilbereich 5–13 Monate) [34].

Statement 7

- ▶ Mukosaheilung gewinnt als Behandlungsziel bei Colitis ulcerosa zunehmend an Bedeutung, da sie mit einem besseren klinischen Verlauf vergesellschaftet ist. (EL 2, RG B).
- ▶ Rezente Daten legen nahe, dass Adalimumab Mukosaheilung induzieren kann. (EL 2, RG B).

Lebensqualität

Der Wunsch von Patienten mit Colitis ulcerosa, das Kolon zu erhalten, wird durch eine rezente Metaanalyse [35] und eine retrospektive Analyse [36] unterstützt, die eine hohe Komplikationsrate der Kolektomie mit der Notwendigkeit der Reoperation, eine beträchtliche Morbidität, insbesondere durch Pouchitis, und eine hohe Rate an Infertilität zeigen. Dies lässt die Darstellung der Kolektomie als kurativer Behandlung mit guter Lebensqualität hinterfragen und unterstützt die Notwendigkeit und den Wunsch nach alternativen medikamentösen Therapien mit guter klinischer Wirksamkeit.

Adalimumab kann bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver Colitis ulcerosa nicht nur eine klinische Remission induzieren und erhalten, sondern verbessert auch die Lebensqualität, gemessen am IBDQ [9]. Verglichen mit Placebo war Adalimumab mit einer signifikant und klinisch relevanten Verbesserung des IBDQ bis zur Woche 52 assoziiert [37]. Dies war besonders bei anti-TNF- α -naiven Patienten und bei klinischem Ansprechen bzw. Remission ausgeprägt [37, 38]. Auch der in der ULTRA 2-Studie

signifikant höhere Anteil von Patienten, die unter der Adalimumabtherapie Steroide beenden konnten (Woche 16–52), ist als verbesserte Lebensqualität zu werten (siehe Kapitel Erhaltungstherapie). Dies konnte wiederum besonders für jene Patienten, die ein Ansprechen nach 8 Wochen hatten, gezeigt werden [39]. Adalimumab kann auch eine Reduktion der Hospitalisierungen bewirken [40, 41]. Patienten aus der ULTRA 1- bzw. ULTRA 2-Studie mit klinischem Ansprechen auf Adalimumab zu Woche 8, aber auch die gesamte mit Adalimumab behandelte Gruppe, zeigten eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen. Dies gilt sowohl für alle (34% Reduktion; 0,20 vs. 0,31 Hospitalisierungen pro Patientenjahr; $p=0,021$) als auch für durch Colitis ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen (54% Reduktion; 0,12 vs. 0,25 Hospitalisierungen pro Patientenjahr; $p<0,001$). Die Kolektomie rate war in diesem Zeitraum numerisch, aber nicht signifikant geringer als unter Placebo [40, 41].

Statement 8

- ▶ Patienten mit Colitis ulcerosa, die auf eine Therapie mit Adalimumab ansprechen, weisen eine verbesserte Lebensqualität und weniger Hospitalisierungen auf. (EL 3, RG C).

Sicherheit

Zur Sicherheit von Adalimumab bei Colitis ulcerosa liegen die robusten Daten von ULTRA 1 über 8 Wochen [8] und ULTRA 2 über 52 Wochen [9] vor. Insgesamt erwies sich die Adalimumabtherapie als sicher und ohne signifikante Unterschiede in der Nebenwirkungsrate zu Placebo, wie das auch von anderen Indikationen von Adalimumab bekannt ist. Schwere Nebenwirkungen traten bei etwa 12% der Patienten in beiden Gruppen auf. Unter Placebo kam es zu 36,6 und unter Adalimumab zu 30,8 derartigen Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Wie auch von der Therapie bei Morbus Crohn bekannt, fand sich bei Colitis ulcerosa kein Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo bez. Infekt komplikationen. Schwere Infektionen waren unter Placebo sogar tendenziell häufiger (1,6% unter Adalimumab vs. 1,9% unter Placebo). Signifikant häufiger fanden sich unter Adalimumab lokale Injektionsreaktionen (12,1 vs. 3,8%, $p<0,001$) und hämatologische Nebenwirkungen (1,9 vs. 0%, $p=0,30$). Letztere traten bei Patienten mit konkomitanter Immunsuppression zu Studienbeginn auf, waren hauptsächlich Leukopenien und bildeten sich mit Studienende wieder zurück [9]. Bei 2,9% der untersuchten Patienten (7 von 245) in der ULTRA 2-Studie wurden Antikörper gegen Adalimumab nachgewiesen, alle unter einer Adalimumabmonotherapie [9]. Unter den 248 mit Adalimumab über 52 Wochen behandelten Patienten wurden 2 Malignome (1 Magenkarzinom, 1 Plattenepithelkarzinom der Haut) beobachtet, keines in der Placebogruppe. In der gesamten Kohorte wurde im Beobachtungszeitraum weder ein Todesfall noch ein Lymphom, eine Tuberkulose oder eine demyelinisierende Erkrankung registriert. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitsfragen aufgeworfen. Analysen von Patienten mit Colitis ulcerosa unter Adalimumabtherapie über 1 und 2 Jahre zeigen im Vergleich zu konventioneller Therapie kein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome [42].

Ein perioperative Therapie mit TNF- α -Blockern scheint kein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich zu bringen [43–45]. Einschränkend ist zu bemerken, dass die meisten Daten dazu von der Anwendung von Infliximab bei Morbus Crohn stammen. Daher

kann zur Zeit ein erhöhtes Risiko für chirurgische Komplikationen nicht sicher ausgeschlossen werden [46–49]. Derzeit gilt, dass Biologika vor elektiven Operationen nicht abgesetzt und notwendige Operationen nicht aufgeschoben werden sollten [1].

Statement 9

- ▶ Bei der Therapie von Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa mit Adalimumab sind die Sicherheitsvorgaben der Arbeitsgruppe für Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH zu beachten. (EL 5, RG D).
- ▶ In den bisher publizierten Studien wurden keine neuen Sicherheitsfragen aufgeworfen. (EL 2, RG B).
- ▶ Eine präoperative Anti-TNF- α -Therapie scheint kein erhöhtes Infekt- oder Komplikationsrisiko mit sich zu bringen. (EL 3, RG C).
- ▶ Bei Indikation für eine Kolektomie sollte eine Anti-TNF- α -Therapie zu keiner Operationsverzögerung führen. (EL 5, RG D).

Schwangerschaft und Stillen

Zur Verträglichkeit und Sicherheit von Adalimumab während der Schwangerschaft liegen lediglich Fallberichte bei Patientinnen mit Morbus Crohn vor, die allesamt keinen Hinweis für ein erhöhtes Missbildungsrisiko aufzeigen [50, 51]. Aufgrund der Struktur von Infliximab und Adalimumab als IgG1-Antikörper und deren Größe können diese während des ersten Trimenons zum Zeitpunkt der Organogenese die Plazenta kaum passieren [52]. Dies ändert sich während des zweiten Trimenons, wenn ab der 17. Schwangerschaftswoche die IgG1-Antikörper in zunehmendem Maße in die fötale Zirkulation übertreten, sodass sich die gleichen Empfehlungen für Adalimumab wie für Infliximab hinsichtlich eines Absetzens der Behandlung vor Beginn des dritten Trimenons ergeben. Aufgrund des 2-wöchigen Applikationsmodus von Adalimumab wäre eine Fortführung der Therapie über die 22. Schwangerschaftswoche vorstellbar, wenngleich ganz rezente Daten über Adalimumab-Spiegelmessungen aus dem Nabelschnurblut von exponierten Kindern, keinen Unterschied zu Infliximab ergaben [53–55]. Adalimumab als Immunglobulin der Klasse IgG1 passiert also in gleicher Art und Weise wie Infliximab ab dem Beginn des dritten Trimenons die Plazenta und ist dann zur Geburt im kindlichen Serum nachweisbar. Gleich wie bei Infliximab scheint auch bei Adalimumab die Abbaukinetik verglichen zur Mutter verlangsamt zu sein, sodass sich die gleichen Empfehlungen hinsichtlich eines Absetzens der Behandlung zu Woche 22 wie für Infliximab ergeben. Immunologische Untersuchungen bei Kindern mit nachweisbaren Adalimumabspiegeln zum Zeitpunkt der Geburt liegen bislang nicht vor.

Bez. Stillen unter Adalimumab gibt es bisher einen Bericht über drei Patientinnen, bei denen minimale Adalimumabspiegel (1/100 der mütterlichen Serumkonzentration) in der Muttermilch nachgewiesen werden konnten [56]. Somit ist von keiner klinisch relevanten Adalimumab-Aufnahme des Kindes durch Stillen auszugehen.

Statement 10

- ▶ Bisher besteht kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Aborte, Missbildungen, neonatale Infektionen oder kindliche Entwicklungsstörungen unter Anti-TNF- α -Therapie in der Schwangerschaft. (EL 3, RG C)
- ▶ Trotzdem sollte man in Anbetracht der prolongierten Antikörperzirkulation beim Neugeborenen von einer Anti-TNF- α -Therapie ab der 22. Schwangerschaftswoche Abstand nehmen, um eine kindliche Exposition zu vermeiden. (EL 4, RG D)
- ▶ Bei einer Adalimumabtherapie über das Ende des zweiten Trimenons hinaus sollte das Kind bis sechs Monate post partum keine Lebendimpfungen erhalten. (EL 5, RG D)
- ▶ Nach der Geburt soll die kontinuierliche Therapie mit dem Anti-TNF- α -Antikörper nach klinischer Notwendigkeit fortgesetzt werden. (EL 5, RG D)

Institute

- ¹ Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien, Österreich
- ² Klinikum Wels, 1. Interne Abteilung, Wels, Österreich
- ³ Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck, Österreich
- ⁴ Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Graz, Österreich

Danksagung

Dank an Dr. Norbert Hasenöhr für die Assistenz beim Verfassen des Manuskriptentwurfes.

Interessenkonflikt: Die Autoren erhielten Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge.

Literatur

- 1 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030
- 2 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713–1725
- 3 Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994; 106: 533–539
- 4 Braegger CP, Nicholls S, Murch SH et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992; 339: 89–91
- 5 Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA et al. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1705–1709
- 6 Murch SH, Lamkin VA, Savage MO et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32: 913–917
- 7 Austria Codex Fachinformation: Humira® 40mg Injektionslösung in Fertigspritze. (Stand der Information: Februar 2013).
- 8 Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780–787
- 9 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265
- 10 Novacek G, Haas T, Knoflach P et al. Adalimumab in der Behandlung des adulten Morbus Crohn – Update eines Konsensus der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (Adalimumab for the treatment of adult Crohn's disease – update of a Consensus Report

- by the Working Group Inflammatory Bowel Disease of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology). *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1101–1109
- 11 Afif W, Leighton JA, Hanauer SB et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1302–1307
 - 12 Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz JE. Adalimumab in ulcerative colitis: two cases of mucosal healing and clinical response at two years. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3814–3816
 - 13 Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2328–2332
 - 14 Colombel JF, Sandborn W, Wolf D et al. Long-term efficacy of adalimumab for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: S20–S21
 - 15 Taxonera C, Estelles J, Fernandez-Blanco I et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 340–348
 - 16 McDermott E, Murphy S, Keegan D et al. Efficacy of Adalimumab as a long term maintenance therapy in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 150–153
 - 17 Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 966–972
 - 18 Gies N, Kroeker KI, Wong K et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 522–528
 - 19 Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 204–213
 - 20 Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R et al. 52-Week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1700–1709
 - 21 Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ et al. Rate of and response to dose escalation in patients treated with adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: subanalysis of ULTRA 2. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: S619
 - 22 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763–786
 - 23 Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 477–483
 - 24 Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194–1201
 - 25 Parente F, Molteni M, Marino B et al. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis? A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1150–1157
 - 26 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476
 - 27 Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 483–489
 - 28 Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412–422
 - 29 Ferrante M, Vermeire S, Fidder H et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 219–225
 - 30 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250–1260
 - 31 Rutter M, Saunders B, Wilkinson K et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–459

- 32 *Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA et al.* Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13–20
- 33 *D'Haens G, Van Assche G, Wolf D et al.* Mucosal healing in ulcerative colitis patients with week 8 response to adalimumab: subanalysis of ULTRA 2. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: S21
- 34 *Armuzzi A, Biancone L, Daperno M et al.* Adalimumab in active ulcerative colitis: A “real-life” observational study. *Dig Liver Dis* 2013, (epub ahead of print)
- 35 *Leonard P, Yang M, Chao J et al.* Complications associated with colectomy in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: S-401
- 36 *Loftus EV Jr, Leonard P, Yang M et al.* A retrospective study of colectomy complications and their associated costs for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: S-198
- 37 *Sandborn WJ, Van Assche GA, Thakkar R et al.* Adalimumab Improves Health-Related Quality of Life for 52 Weeks in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: S-263
- 38 *Sandborn WJ, Colombel JF, Yang M et al.* Sustained clinical remission of ulcerative colitis is associated with greater improvements in quality of life, work productivity and activity. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: S 456
- 39 *Van Assche G, Wolf D, D'Haens G et al.* Reduced steroid usage in ulcerative colitis patients with week 8 response to adalimumab: subanalysis of ULTRA 2. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: S611
- 40 *Feagan BG, Sandborn WJ, Skup M et al.* Adalimumab therapy reduces hospitalization and colectomy rates in patients with ulcerative colitis among initial responders. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: S642
- 41 *Feagan BG, Sandborn WJ, Thakkar RB et al.* Adalimumab induction dose reduces the risk of hospitalizations and colectomies in patients with ulcerative colitis during the first 8 weeks of therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: S647
- 42 *Colombel JF, Thakkar RB, Robinson AM et al.* Comparative colorectal cancer risk in patients with ulcerative colitis treated with adalimumab versus conventional therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: S645
- 43 *Waterman M, Xu W, Dinani A et al.* Preoperative biological therapy and short-term outcomes of abdominal surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 387–394
- 44 *Nørgård BM, Nielsen J, Qvist N et al.* Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with ulcerative colitis – a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1301–1309
- 45 *Yang Z, Wu Q, Wang F et al.* Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 922–928
- 46 *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: 1738–1744
- 47 *Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O et al.* Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2404–2413
- 48 *Syed A, Cross RK, Flasar MH.* Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with infections after abdominal surgery in Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 583–593
- 49 *Narula N, Charleton D, Marshall JK.* Meta-analysis: peri-operative anti-TNFalpha treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1057–1064
- 50 *Jürgens M, Brand S, Filik L et al.* Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1634–1636
- 51 *Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al.* Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846–1854
- 52 *Kane SV, Acquah LA.* Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 228–233
- 53 *Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al.* Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286–292
- 54 *Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF et al.* Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 318–321
- 55 *Traussnigg S, Eser A, Primas C et al.* Adalimumab (ADA) and infliximab (IFX) therapy during pregnancy in IBD: a prospective assessment of outcome, safety and cord blood levels. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S252–S253
- 56 *Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L et al.* Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 475–476