

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

Autoren

G. Novacek¹, T. Haas², P. Knoflach³, W. Petritsch⁴, H. Tilg⁵, H. Vogelsang¹, W. Reinisch¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Morbus Crohn
- TNF-alpha-Blocker

Key words

- chronic inflammatory bowel disease
- Crohn's disease
- TNF alpha blocker

eingereicht 20.3.2013

akzeptiert 26.6.2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1350165>
Online-Publikation: 30.8.2013
Z Gastroenterol 2013; 51:
1101–1109 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gottfried Novacek
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie und
Hepatologie, Universitätsklinik
für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich
Tel.: ++ 43/1/404 00 47 41
Fax: ++ 43/1/404 00 47 35
gottfried.novacek@
meduniwien.ac.at

Zusammenfassung

TNF-alpha-Antikörper haben den Verlauf von Morbus Crohn mit moderatem bis schwerem Verlauf wesentlich verbessert. Adalimumab ist der erste vollständig humane, monoklonale TNF-alpha-Antikörper, den Patienten selbst subkutan applizieren können. Adalimumab ist seit August 2012 zur Behandlung des mittelschweren bis schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten zugelassen, bei denen mit einer adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum kein ausreichendes Ansprechen erzielt werden konnte, und/oder die eine entsprechende Unverträglichkeit aufweisen oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind. Mit Adalimumab können bei Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn gegenüber Placebo signifikant höhere Raten an steroidfreier Remission und mukosaler Heilung erreicht, die Zahl der Morbus Crohn bedingten Krankenhausaufenthalte und Operationen verringert sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden. Adalimumab wirkt sowohl bei mit TNF-alpha-Antikörper vorbehandelten wie auch nicht vorbehandelten Patienten. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb weniger Tage. Eine anhaltende Wirksamkeit ist bis zu 3 Jahren belegt. Die Sicherheitsdaten von Adalimumab entsprechen weitgehend jenen anderer TNF-alpha-Blocker. Allergische Reaktionen sind aufgrund der geringen Immunogenität von Adalimumab selten. Das vorliegende Update eines früheren Konsensus der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) fasst die aktuelle Datenlage zu Adalimumab in der Behandlung des Morbus Crohn zusammen und soll als praktischer Leitfaden für die Anwendung von Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn dienen.

Abstract

TNF alpha antibodies have clearly improved the outcome of moderate to severe Crohn's disease. Adalimumab is the first fully human, monoclonal TNF alpha antibody, which can be self-administered subcutaneously. Since August 2012 adalimumab is approved for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies. Compared to placebo adalimumab can induce significantly more often steroid-free remission and mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease, reduce the rate of Crohn's disease-related hospitalisations and surgery and improve health-related quality of life. Adalimumab is clinically efficacious both in patients with Crohn's disease naïve to previous exposure to TNF-alpha antibodies and in those previously exposed with a rapid onset of action within days and confirmed maintenance performance over 3 years. The safety profile of adalimumab is comparable to those of other TNF alpha inhibitors. Due to its low immunogenicity allergic reactions are rare. The update of a consensus report by the Working Group Inflammatory Bowel Disease of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology presents the existing evidence on adalimumab for the treatment of Crohn's disease and is aimed to assist as a code of practice in its applications.

Adalimumab (Humira®), ein vollhumaner monoklonaler Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha), setzt an einem pathogenetischen Schlüsselmediator von Morbus Crohn an. Adalimumab ist das erste für die Behandlung des mittelschweren bis schwergradigen, aktiven Morbus Crohn zugelassene Biologikum, das Patienten selbst mittels Pen subkutan applizieren können.

Seit Juni 2007 ist Adalimumab in der Europäischen Union zur Behandlung des schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten zugelassen, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen und/oder eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist [1]. Im August 2012 wurde nun die Indikation auf mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn erweitert. Unverändert bestehen dieselben Voraussetzungen betreffend mangelndes Ansprechen, Intoleranz und Kontraindikation auf ein Glukokortikoid und/oder Immunsuppressivum. Durch diese Erweiterung der Zulassung auf mittelschweren bis schweren Morbus Crohn stellt Adalimumab eine weitere Therapieoption dar, um den Behandlungserfolg bei Patienten mit dieser progressiven Erkrankung frühzeitig zu optimieren. Die Zulassung basiert auf Analysen von Studien, wie der CLASSIC I [2], der CHARM/EXTEND [3] oder der CARE-Studie [4], die zeigen, dass mit Adalimumab bei 40% der Patienten mit mittelschwerem Morbus Crohn eine klinische Remission erzielt werden kann [3]. Weitere wichtige Neuerungen im Indikationsspektrum von Adalimumab im Bereich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind die Zulassung für den pädiatrischen Morbus Crohn ab 6 Jahren (2012) und die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa (2012).

Zugelassene Indikationen von Adalimumab für andere chronisch entzündliche Erkrankungen sind rheumatoide Arthritis (2003), Psoriasis-Arthritis (2005), ankylosierende Spondylitis (2006), nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis (2012), polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (2008 ab 13 Jahren; 2011 ab 4 Jahren) und Plaque-Psoriasis (2007).

Das vorliegende Manuskript ist ein Update eines früheren Konsensusberichts der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) aus dem Jahr 2009 [5] und ist als praktischer Leitfaden für den Einsatz von Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn gedacht. Die Notwendigkeit der Überarbeitung ergab sich aus der oben erwähnten Änderung des Zulassungstexts für Adalimumab bei Morbus Crohn durch die europäische Gesundheitsbehörde. Die Teilnehmer des Konsensus waren aufgefordert, basierend auf den internationalen Richtlinien Text und Empfehlungen des früheren Konsensusberichts aufgrund der aktuellen Literatur zu überarbeiten (Delphi-Prozess). Sollten sich in einzelnen Abschnitten inhaltlich keine Änderungen ergeben haben, wurden Textpassagen und/oder Statements des früheren Konsensusberichts unverändert oder geringfügig modifiziert übernommen [5]. Alle Konsensusteilnehmer waren Mitglieder der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH und hatten 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

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

Level of Evidence (Treatment Benefits)	
1 ¹	systematic review of randomized trials or n-of-1 trials
2 ¹	randomized trial or observational study with dramatic effect
3 ¹	non-randomized controlled cohort/follow-up study ²
4 ¹	case-series, case-control studies, or historically controlled studies ²
5 ¹	mechanism-based reasoning
Level of Evidence (Treatment Harms)	
1 ¹	systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect
2 ¹	individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
3 ¹	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.) ²
4 ¹	case-series, case-control, or historically controlled studies ²
5 ¹	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 PICO³), 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.

² As always, a systematic review is generally better than an individual study.

³ PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome).

Oxford Centre for Evidence Based Medicine bewertet (◉ **Tab. 1**). Für jedes Statement war eine Zustimmung von mehr als 80% der Teilnehmer erforderlich. Das finale Dokument wurde von allen Koautoren akzeptiert.

Wirksamkeit – Datenlage und klinische Anwendung

Wirksamkeit in der Induktionstherapie

Laut Zulassung beträgt die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwergradigem Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 und ≤ 450) 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 erhöht werden. Die randomisierte doppelblinde CLASSIC-I-Studie [6] zeigt die klinische Wirksamkeit von Adalimumab in der Induktionsremission über 4 Wochen bei TNF-alpha-Antikörper-naiven Patienten. Die in den Wochen 0/2 eingesetzten Dosierungen in den Verumgruppen betragen 40/20 mg, 80/40 mg bzw. 160/80 mg. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Wirksamkeit von Adalimumab in der Induktionsbehandlung linear dosisabhängig ist: Zur Woche 4 wurden mit der Dosierung von 160/80 mg die höchste Remissionsrate (CDAI < 150) von 36%, (Placebo 12%; $p=0,001$ vs. Placebo) sowie das beste klinische Ansprechen (CDAI-Abfall von mindestens 100) von 50% ($p=0,002$ vs. Placebo) erreicht. Unter Adalimumab 80/40 mg erzielten 24% der Patienten eine Remission ($p=0,06$ vs. Placebo). Hinsichtlich Reduktion der Krankheitsaktivität gemessen an einer Abnahme des CDAI um 70 Punkte erwiesen sich beide Dosierungen (160/80 mg, 80/40 mg)

als ähnlich effektiv (je 59%) und signifikant besser als Placebo ($p=0,007$). Der Effekt von Adalimumab auf Krankheitsaktivität (CDAI), Lebensqualität (IBDQ Total Score), C-reaktivem Protein (CRP) trat bereits innerhalb von einer Woche ein ($p=0,0001$ für alle Dosierungen vs. Placebo) [6]. Das klinische Ansprechen konnte mit der Dosierung von 160/80 mg bei mehr als doppelt so vielen Patienten innerhalb einer Woche erreicht werden als mit einer Induktionsdosis von 80/40 mg [6]. Bei einem indirekten Vergleich einer Induktionstherapie mit Adalimumab 80/40 mg (CHARM-Studie) mit einer Induktionstherapie mit 160/80 mg (EXTEND-Studie) konnte ein besseres Langzeitanprechen unter höherer Startdosis gezeigt werden [7]: Die 160/80mg-Induktionsdosis war mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für eine Remission in Woche 4–52 (adjustierte Odds Ratio 4,8; $p<0,001$), einer längeren Zeit in Remission von Woche 0–52 (36% vs. 25%; $p<0,05$) sowie weniger Morbus-Crohn-assoziierten Hospitalisierungen pro Patient (0,07 vs. 0,18; $p<0,05$) bei fortlaufender Erhaltungstherapie (Adalimumab 40 mg jede zweite Woche) assoziiert.

Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie mit Adalimumab angesprochen haben (v. a. bei einer Induktionsdosis 80/40 mg), können von einer Weiterführung der Therapie bis Woche 12 profitieren [8]. Der weitere klinische Verlauf von Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Adalimumab zu Woche 4 nicht ansprachen, wurde in einer Subanalyse der CHARM-Studie [9] und der GAIN-Studie [10] untersucht [8]. Nach 12 Wochen waren unter Fortführung der Therapie 25 bzw. 28% der Patienten in Remission und 60 bzw. 67% hatten zumindest ein Ansprechen (CDAI-Abfall um mindestens 70 Punkte) [8].

Steroid-Komedikation

Zu den Behandlungszielen bei Morbus Crohn zählen die rasche Reduktion von Glukokortikoiden und eine langfristige steroidfreie Remission. Dies auch, um das Risiko für Infektionen unter kombinierter Immunsuppression zu minimieren. Daher sollen Glukokortikoide unter Therapie mit Adalimumab ausgeschlichen werden. Entsprechend der Zulassung muss Adalimumab während der Induktionsbehandlung nicht in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht werden.

Statement 1

- ▶ Gemäß Zulassung wird für die Induktionsbehandlung mit Adalimumab eine Dosierung von 80/40 mg bzw. für einen rascheren Wirkeintritt von 160/80 mg 2-wöchentlich subkutan empfohlen. (EL 2, RG B)
Auch das Langzeitanprechen scheint unter der höheren Induktionsdosis mit Adalimumab 160/80 mg besser zu sein. (EL 3, RG C)
- ▶ Sind Glukokortikoide erforderlich, sollen diese so niedrig wie möglich dosiert und so rasch wie möglich ausgeschlichen werden. (EL 5, RG D)
- ▶ Die Evaluierung des Therapieansprechens soll spätestens 8–12 Wochen nach Therapieeinleitung erfolgen. (EL 2, RG B)

Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie

Die Zulassung von Adalimumab sieht im Anschluss an die Induktionsbehandlung, d. h. ab der dritten Injektion, bei klinischem Ansprechen eine empfohlene Dosis von 40 mg jede zweite Woche als Erhaltungstherapie vor.

Die CHARM-Studie [9] untersuchte die Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens und der Remission (primäre Endpunkte: Remission in Woche 26 und 56) bei TNF-alpha-Antikörper-naiven als auch vorbehandelten Patienten über ein Jahr. Alle Patienten (Morbus Crohn mit CDAI 220–450) erhielten in einer offenen 4-wöchigen Induktionsphase 80/40 mg Adalimumab in Woche 0 und 2. In Woche 4 erfolgte die Randomisierung hinsichtlich des Ansprechens (CDAI –70: Responder/Non-Responder) und der Vortherapie (mit TNF-alpha-Antikörper vorbehandelt/naiv) in die Therapiearme Adalimumab 40 mg wöchentlich bzw. jede zweite Woche und Placebo. Jene Patienten, die zu Woche 4 kein Ansprechen zeigten, gingen ausschließlich in Sicherheits-Analysen ein. Die Remissionsraten der randomisierten Responder in Woche 26 betragen unter Adalimumab alle 2 Wochen 40% bzw. wöchentlich 47% und waren signifikant unterschiedlich zu Placebo (17%; $p<0,001$ für beide Behandlungsgruppen); in Woche 56 erreichten 36, 41 bzw. 12% der Patienten eine Remission ($p<0,001$ für beide Verumgruppen vs. Placebo).

Eine in Woche 26 erreichte Remission konnte in mehr als 80% der mit Adalimumab behandelten Patienten bis Woche 56 dauerhaft aufrechterhalten werden. Die Ergebnisse der beiden Adalimumab-Dosierungsintervalle unterschieden sich dabei nicht signifikant und waren unabhängig von der Vortherapie [9].

Eine offene Weiterführung der CHARM-Studie über weitere 2 Jahre (ADHERE-Studie) zeigt den langfristigen Effekt von Adalimumab in der Remissionserhaltung [11]. Von jenen 41% der Patienten, die nach einjähriger Therapie mit Adalimumab alle 2 Wochen eine Remission erreichten, waren je nach Analysemethode 64–83% auch am Ende des dritten Jahres noch in Remission [11].

Beendigung einer Steroid-Komedikation

Eine mit Adalimumab induzierte Remission kann ohne zusätzliche Gabe von Steroiden aufrechterhalten werden: In der CHARM-Studie erreichten 35% der Responder, die mit Adalimumab alle 2 Wochen weiterbehandelt wurden, in Woche 26 eine steroidfreie Remission (vs. 3% unter Placebo; $p<0,001$), in Woche 56 waren es 29% (vs. 6% unter Placebo; $p<0,001$). In dem Arm mit wöchentlicher Adalimumab-Gabe gelangten zu Woche 26 30% und zu Woche 56 23% der Responder in steroidfreie Remission [8]. Die CHARM-Studie wurde als offene Studie über 2 Jahre weitergeführt (ADHERE-Studie) [11]. Die Zwei-Jahres-Daten der ADHERE-Studie zeigen, dass abhängig von der Analysemethode bei 73–85% der Patienten, die am Ende der CHARM-Studie in steroidfreier Remission waren, eine nachhaltige steroidfreie Remission über insgesamt 3 Jahre erzielt werden kann [9, 11].

Statement 2

- ▶ 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)
- ▶ Für Adalimumab konnte die Aufrechterhaltung einer anhaltenden Remission über 3 Jahre mittels Studiendaten belegt werden. (EL 3, RG C)
- ▶ Bei einem Großteil der Patienten, die unter Adalimumab eine steroidfreie Remission erreichen, kann diese über 3 Jahre aufrechterhalten werden. (EL 3, RG C)

Begleittherapie mit Immunsuppressiva

Als einen von mehreren sekundären Endpunkten untersuchte die CHARM-Studie den Einfluss einer zusätzlichen Immunsuppression auf den Remissionserhalt. Die Remissionsraten der Patienten, die zu Studienbeginn unter einer Immunsuppression mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat standen, waren nahezu gleich mit jenen, die keine zusätzliche Immunsuppression erhielten (39 bzw. 42% in Woche 26; 37 bzw. 33% in Woche 56 bei 2-wöchentlicher Gabe) [9]. Daten über das Absetzen von Immunsuppressiva unter laufender Adalimumab-Therapie bzw. zur Frage, ob eine Monotherapie mit Adalimumab einer Kombinationstherapie von Adalimumab mit einem zusätzlichen Immunsuppressivum bei Immunsuppressiva-naiven Patienten gleichzusetzen ist, sind rar. Aus einer retrospektiven Analyse geht hervor, dass ein positiver Effekt einer Kombinationstherapie, in Bezug auf die Anzahl der Therapieversager und Dosisescalation von Adalimumab, im ersten Behandlungshalbjahr beobachtet werden konnte [12].

Statement 3

- ▶ Ein möglicher Nutzen einer Kombinationstherapie von Adalimumab mit Immunsuppressiva gegenüber einer Adalimumab-Monotherapie ist derzeit unklar. (EL 4, RG C)
- ▶ Es liegen keine prospektiv kontrollierten Studien mit Adalimumab an Immunsuppressiva-naiven Patienten im Design der SONIC-Studie vor. (EL 5, RG D)

Mukosale Heilung und „Deep Remission“

Das wichtigste therapeutische Ziel bei Morbus Crohn ist nach wie vor die steroidfreie Remission. Ein weiteres Ziel ist die mukosale Heilung. Darüber hinaus wird „Deep Remission“ als Therapieziel diskutiert.

Mukosale Heilung

Aufgrund des positiven Einflusses auf den weiteren Krankheitsverlauf gewinnt die mukosale Heilung als Behandlungsziel bei Morbus Crohn zunehmend an Bedeutung und wird als Behandlungsziel intensiv diskutiert [13]. Die im Jahr 2012 vollpublizierte EXTEND-Studie [14] war die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit mukosaler Heilung als primärem Endpunkt. Mukosale Heilung war als Fehlen von Ulzerationen definiert. Evaluiert wurde Adalimumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei 135 erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn. 27% der mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten zur Woche 12 eine mukosale Heilung (Placebogruppe: 13%; $p=0,056$). Zur Woche 52 betrug der Anteil der Patienten mit mukosaler Heilung unter Adalimumab 24% im Vergleich zu 0% unter Placebo ($p<0,001$). Die Remissionsraten gemessen an einem Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (Remission definiert als CDEIS ≤ 4) betrugen zur Woche 12 52% unter Adalimumab und 28% unter Placebo ($p=0,006$) [14].

„Deep Remission“

Vollständige Remission war in der EXTEND-Studie definiert als klinische Remission (CDAI < 150) mit gleichzeitiger kompletter mukosaler Heilung (keine mukosalen Ulzerationen). Nach 52 Wochen erreichten 19% der Patienten dieses Therapieziel. Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) erreichten in

deutlich höherem Ausmaß eine vollständige Remission (Adalimumab 33%, Placebo 0%; $p=0,058$). Die Patientenzahl war in dieser Gruppe allerdings gering [15].

Die vollständige Remission ging, wie weitere Analysen zeigten, mit weniger Krankenhausaufhalten und einer besseren Lebensqualität einher. So musste kein Patient von 11 mit vollständiger Remission zur Woche 12 im Studienzeitraum stationär aufgenommen werden. Im Gegensatz dazu wurden 9 (17%) von 53 Patienten ohne vollständige Remission hospitalisiert, 5 (9%) davon in Zusammenhang mit Morbus Crohn. Der positive Effekt der vollständigen Remission spiegelte sich auch im IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)-Score als Maß für die Lebensqualität wider. Nach 52 Wochen erreichten 64% der Patienten mit vollständiger Remission einen IBDQ-Score ≥ 170 und erfüllten damit das Kriterium der IBDQ-Remission. Von den Patienten ohne vollständige Remission waren es hingegen nur 26% [15].

Statement 4

- ▶ Mukosale Heilung gewinnt als Behandlungsziel bei Morbus Crohn zunehmend an Bedeutung und wird derzeit als Behandlungsziel intensiv diskutiert. Rezente Daten legen nahe, dass mit Adalimumab mukosale Heilung erreicht werden kann. (EL 2, RG B)
- ▶ Eine vollständige Remission (Deep Remission) scheint mit verbesserter Lebensqualität und weniger Krankenhausaufhalten verbunden zu sein, ist in der Praxis jedoch schwer zu erreichen. (EL 3, RG C)

Frühzeitige Behandlung mit Adalimumab

Eine Subanalyse der CHARM-Studie weist darauf hin, dass sich eine frühzeitige Behandlung mit Adalimumab positiv auf die Langzeitremission auswirken kann [16]: Patienten, die zur Woche 4 auf die Behandlung mit Adalimumab angesprochen hatten, wurden entsprechend ihrer Krankheitsdauer 3 Gruppen zugeordnet: < 2 Jahre, 2 bis < 5 Jahre und ≥ 5 Jahre. Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 2 Jahren lag die Remissionsrate zur Woche 56 unter Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei 43 vs. 19% unter Placebo ($p<0,05$), bei einer Krankheitsdauer zwischen 2 und 5 Jahren lag die Remissionsrate bei 30 vs. 13% unter Placebo ($p=0,028$) und bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von 5 Jahren und mehr bei 28 vs. 8% ($p<0,05$). Die statistische Regressionsanalyse nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie zum Beispiel Alter, Begleittherapien oder Vorhandensein von Fisteln bestätigte den signifikanten Einfluss der Krankheitsdauer auf die Remission ($p=0,002$) [16]. Eine Subanalyse der EXTEND-Studie ergab zudem, dass Patienten mit der kürzesten Erkrankungsdauer die höchste mukosale Heilungsrate aufwiesen bzw. die höchste Chance auf vollständige Remission hatten [17].

Statement 5

- ▶ Adalimumab ist bei jeder Erkrankungsdauer wirksam. Eine frühzeitige Anwendung von Adalimumab scheint mit besseren Behandlungserfolgen assoziiert zu sein. (EL 2, RG B)

Effekte von Adalimumab auf Lebensqualität, Hospitalisierungs- und Operationsrisiko

Lebensqualität

Morbus Crohn kann die Lebensqualität relevant beeinträchtigen. Eine rezente Umfrage der EFCCA (European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations) ergab, dass die negativen Auswirkungen sowohl die physiologische Dimension (Mobilität, Aktivität, Beweglichkeit) als auch psychosoziale Bereiche betreffen (emotionale Beeinträchtigung, eingeschränkte soziale Interaktion und Kommunikation) und das Berufs- und Privatleben beeinträchtigen können [18, 19]. In der Induktionsstudie CLASSIC-I wurde zusätzlich zu den klinischen Parametern auch die Wirkung von Adalimumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht [6]. Es zeigte sich für beide Induktionsdosierungen 80/40 mg und 160/80 mg ein im Vergleich zu Placebo signifikant deutlicher Anstieg des IBDQ-Scores ($p < 0,05$). Bei den Patienten, die in der Erhaltungsstudie CLASSIC-II mit 40 mg Adalimumab wöchentlich oder alle 2 Wochen weiterbehandelt wurden, konnte ein IBDQ-Score von ≥ 170 Punkten (entspricht klinischer Remission) bis zur Woche 56 aufrechterhalten werden [20]. In der Placebogruppe verschlechterte sich innerhalb von 12 Wochen der IBDQ-Score rasch und fiel nach Woche 20 unter den Wert von 170 Punkten ($p < 0,05$ vs. beiden Adalimumab-Gruppen zur Woche 32) und sank bis zur Woche 56 weiter auf einen Wert von 162 Punkten.

Eine Subanalyse der weiter oben beschriebenen CHARM-Studie untersuchte erstmals anhand von Patientenberichten den Einfluss der Erhaltungstherapie mit Adalimumab auf Faktoren der durch Morbus Crohn-Symptomatik beeinträchtigten Lebensqualität [21]. Erfasst wurden Symptome wie Depression (mittels Zung Depression Scale/ZD), Ermüdung (mittels FACIT-F) und Bauchschmerzen (mittels visueller Analogskala) sowie die Lebensqualitätsparameter SF-36 und IBDQ. Während die Patienten zu Studienbeginn in allen Parametern eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität angaben, stieg diese unter einer 4-wöchigen Adalimumab-Induktionstherapie bereits in allen Parametern signifikant an ($p < 0,0001$). Verglichen mit Patienten, die danach Placebo erhielten, hatten Patienten unter einer Adalimumab-Erhaltungstherapie (40 mg jede zweite Woche) weniger Depression ($p < 0,01$), Ermüdung ($p < 0,001$) und Bauchschmerzen ($p < 0,05$) und eine Verbesserung im IBDQ ($p < 0,05$) und SF-36 (Physical Component Score; $p < 0,05$) von der Woche 12 – 56. Der positive Einfluss einer Adalimumab-Therapie auf die Lebensqualität konnte auch in der CARE- und der CHOICE-Studie unter „Real-life“-Bedingungen bei TNF-alpha-Antikörper-naiven und -vorbehandelten Patienten gezeigt werden [22, 23]. Eine Auswertung der 3-Jahres-Daten der offenen Weiterführung der CHARM-Studie (ADHERE) bestätigt den anhaltenden positiven Effekt sowohl der wöchentlichen als auch der 2-wöchentlichen Gabe von Adalimumab auf die Lebensqualität ($p < 0,05$ vs. Placebo) [11].

Hospitalisierungs- und Operationsrisiko

Hospitalisierungen und Operationen wirken sich entscheidend auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den sozioökonomischen Status von Patienten mit Morbus Crohn aus. Eine Subanalyse der CHARM-Studie ergab, dass die kontinuierliche Gabe von Adalimumab innerhalb eines Jahres zu einer 90%igen Reduktion der durch Morbus Crohn bedingten Operationen führt [24]. Ebenso zeigte diese Subanalyse für die kombinierte Adalimumabgruppe eine Reduktion der Hospitalisierungen um 56% innerhalb eines Jahres [24]. Dies galt sowohl für alle Krankenhausenthalte als auch für die krankheitsassoziierten. Im Verlauf von

3 Jahren konnte im Rahmen der ADHERE-Studie gezeigt werden, dass sich die Hospitalisierungsrate von 0,16 Hospitalisierungen pro Patientenjahr auf 0,08 Hospitalisierungen pro Patientenjahr deutlich reduzierte [25].

Statement 6

- ▶ Morbus Crohn kann die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen. Die negativen Auswirkungen betreffen die physiologische Dimension (Mobilität, Aktivität, Beweglichkeit) als auch psychosoziale Bereiche (emotionale Beeinträchtigung, eingeschränkte soziale Interaktion und Kommunikation) und können das Berufs- und Privatleben beeinträchtigen. (EL 2, RG B)
- ▶ Durch die Therapie mit Adalimumab kann die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Crohn dauerhaft verbessert werden. (EL 2, RG B)
- ▶ Mit Adalimumab kann das Risiko für Hospitalisierungen und Operationen verringert werden, was einen relevanten Nutzen hinsichtlich der Lebensqualität nahelegt. (EL 2, RG B)

Therapiestrategien bei primärem und sekundärem Therapieversagen

Bei ungenügendem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Adalimumab besteht die Möglichkeit, die Intervalle auf wöchentliche Anwendung zu verkürzen [1]. In der CHARM-Studie wurden 260 Patienten in den Therapiearm mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert [9, 26]. 140 (54%) verblieben im verblindeten Therapiearm und 120 (46%) wechselten in die Open-label-Therapie (Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen). Davon war in 27% (71 Patienten) eine Dosissteigerung erforderlich. Diese führte in 37% zu einer klinischen Remission und in 63% zu einem Ansprechen (CDAI-Abfall um mindestens 70) [26]. Ist die Intervallverkürzung erfolgreich, dann sollte auf Basis einer Nutzen-Risiko-Analyse (z.B. Vorliegen bzw. Fehlen von Entzündungszeichen) abgewogen werden, ob das Intervall wieder auf 2-wöchentlich verlängert werden kann [27].

Aufgrund des eingeschränkten therapeutischen Spektrums sollten die Möglichkeiten einer Intervallverkürzung ausgeschöpft werden, bevor an einen Wechsel des TNF-alpha-Blockers gedacht wird [28]. In speziellen Situationen, wie bspw. bei kurzstreckigem Befall (Ileozökalbereich), sollte auch ein operativer Eingriff in Erwägung gezogen werden [29].

Adalimumab nach Vorbehandlung mit TNF-alpha-Blockern

Die GAIN-Studie belegte, dass auch Patienten, die auf den TNF-alpha-Blocker Infliximab ansprachen, aber diese Wirkung verloren und/oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab entwickelten, von Adalimumab profitieren können [10]. Patienten mit einer Induktionsbehandlung mit 160/80 mg Adalimumab erreichten mit 21% signifikant häufiger den primären Endpunkt der Remission (CDAI < 150 in Woche 4) als mit Patienten der Placebogruppe (7%; $p < 0,001$). Jeder zweite Patient erreichte bereits nach 2 Wochen ein klinisches Ansprechen (CDAI = 70). Das Ergebnis wurde weder durch das Vorhandensein von Antikörpern gegen Infliximab (ATI) noch durch eine gleichzeitige Immunsuppression beeinflusst. Ob der Abbruch der Infliximab-Behandlung aufgrund von Wirkverlust und/oder Unverträglichkeit erfolgte,

hatte keinen Einfluss auf das Ansprechen auf Adalimumab. Das Follow-up der GAIN-Studie über ein Jahr zeigte die lang anhaltende Effektivität von Adalimumab bei oben beschriebenen Patienten [30]. Bei zwei Dritteln der Patienten, die nach der Therapieumstellung auf Adalimumab angesprochen hatten, blieb dies über den einjährigen Beobachtungszeitraum aufrecht. 40% dieser Patienten erlangten eine Remission, wobei 62% dieser Patienten dieses Therapieziel nach 6 Monaten erreicht hatten.

Dass auch Patienten nach einem Therapieversagen unter Infliximab hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Steigerung der Produktivität von einer Adalimumabtherapie (160 mg zu Woche 0, 80 mg Woche 2 dann 40 mg jede zweite Woche, bzw. wöchentlich infolge unzureichenden Therapieerfolgs) profitieren, geht aus einer Analyse der offenen, multizentrischen CHOICE-Studie hervor, bei der auch primäre Non-Responder eingeschlossen wurden [23]. Für alle untersuchten Patienten (primäre und sekundäre Non-Responder sowie Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Infliximab) wurde unter Adalimumab eine Verbesserung des Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire bereits ab Woche 4 ($p < 0,001$ vs. Baseline) sowie bei allen weiteren untersuchten Zeitpunkten (Wochen 8, 12 und 24) verzeichnet.

Statement 7

- ▶ Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen oder sekundärem Therapieversagen („loss of response“) auf Adalimumab kann eine Intervallverkürzung auf 40 mg wöchentlich für einen begrenzten Zeitraum sinnvoll sein. (EL 2, RG B)
- ▶ Primäres Therapieversagen (Primary Non-Response): Bei Patienten, die auf die Therapie mit einem anderen TNF-alpha-Blocker initial nicht ansprechen, erscheint der Versuch mit Adalimumab gerechtfertigt. (EL 3, RG C)
- ▶ Sekundäres Therapieversagen (Loss of Response): Vor Verabreichung des Alternativpräparats liegt die Einhaltung eines entsprechenden zeitlichen Abstands im ärztlichen Ermessen. Die Auswaschphase der Biologika beträgt im Allgemeinen 5 Halbwertszeiten (für Adalimumab ca. 60 Tage). (EL 5, RG D)
- ▶ Ein Wechsel zwischen den TNF-alpha-Blockern ist in jeder Reihenfolge möglich. (EL 5, RG D)
- ▶ Die Auswahl von therapeutischen Alternativen bei primärem oder sekundärem Therapieversagen sollte von CED-Spezialisten getroffen werden. (EL 5, RG D)

Sicherheit

Für Adalimumab besteht umfangreiche Erfahrung zur Sicherheit in den unterschiedlichen Indikationen. Aus 71 klinischen Studien stehen Daten von 23 548 Patienten bzw. 36 730 Patientenjahren von Adalimumab in allen zugelassenen Indikationen zur Verfügung, wobei 3606 Patienten bzw. 4138 Patientenjahre aus Studien zu Morbus Crohn stammen [31]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde aufgezeigt, dass die am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Wirkungen Infektionen waren. Eine ausführliche Aufstellung der unter Adalimumab-Therapie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen ist in der Fachinformation [1] bzw. in Burmester et al. [31] angeführt.

Immunogenitätspotenzial

Adalimumab ist der bislang einzige zugelassene vollständig humane TNF-alpha-Antikörper und entspricht in der Struktur natürlich vorkommenden humanen IgG1-Molekülen. Die Inzidenz von Anti-Adalimumab-Antikörpern (AAA) betrug in der CLASSIC-II-Studie nach einem Jahr 2,6%, und scheint bei Morbus Crohn-Patienten am geringsten von allen zugelassenen Indikationen zu sein [20]. Bisher gewonnene Daten legen nahe, dass keine Kreuzreaktionen zu Antikörpern gegen Infliximab bestehen [10]. Aufgrund des geringen Immunogenitätspotenzials ist das Risiko für allergische Reaktionen gering.

Sicherheit in der Therapievorbereitung

Generell muss für Adalimumab von einem mit anderen TNF-alpha-Blockern vergleichbaren Sicherheitsprofil ausgegangen werden. Folglich gelten auch für Adalimumab die von der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH für die Behandlung mit TNF-alpha-Antikörpern erstellten Hinweise zur sicheren Anwendung [5, 32]. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Adalimumab und die Kontrolle des Therapieerfolgs die Expertise eines Spezialisten für chronisch entzündliche Darmerkrankungen erfordert. Als Voraussetzung zur sicheren Anwendung von Adalimumab wird ein sorgfältiges Screening der Patienten mithilfe eines standardisierten Fragebogens empfohlen [5, 32]. Ebenso ist die zu erwartende Compliance des Patienten zu überprüfen, die für den Therapieerfolg ausschlaggebend ist. Der Patient ist über Kontraindikationen aufzuklären, bei deren Auftreten Adalimumab nicht angewendet werden darf, und über Gründe, die eine Konsultation außerhalb der vereinbarten Kontrolltermine erforderlich machen. Dies betrifft insbesondere Fieber, anhaltenden Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit sowie Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit, geschwollene Füße) und neurologische Symptome. Vor Therapiebeginn mit Adalimumab ist außerdem eine ausführliche Patientenschulung, etwa durch speziell ausgebildetes Pflegepersonal, durchzuführen. Impfungen mit Totimpfstoffen sind möglich und empfohlen und sollten im Idealfall zur Vermeidung einer möglichen Reduktion der Effektivität der Impfung vor Therapiebeginn mit Adalimumab durchgeführt werden. Lebendimpfstoffe sind wie bei jedem TNF-alpha-Blocker während der Zeit der Therapie (beginnend 3 Wochen vor bis 3 Monate nach der Therapie) kontraindiziert.

Sicherheit in der Therapiedurchführung

Daten zu unerwünschten Wirkungen von Adalimumab bei Morbus Crohn basieren auf den kontrollierten Studien wie bspw. CLASSIC-I [6], CLASSIC II [18], CHARM [9] und GAIN [10]. In der CLASSIC-I- und in der GAIN-Studie war die Rate unerwünschter Nebenwirkungen in den Placebogruppen gleich oder höher als in den Adalimumabgruppen. [6, 10]. Während der Doppelblindphase der CHARM-Studie waren unerwünschte Nebenwirkungen unter Placebo und unter Adalimumab gleich häufig [9]. In der Placebogruppe traten sogar mehr schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen auf als unter Adalimumab (Adalimumab 40 mg 2-wöchentlich: 9,2%; unter Adalimumab 40 mg wöchentlich: 8,2% Placebo: 15,3%; $p < 0,05$) [9].

Eine weitere Bestätigung des etablierten Sicherheitsprofils von Adalimumab ergibt sich aus der klinischen Anwendung seit 1997 bei mehr als 600 000 Patienten mit unterschiedlichen TNF-alpha-medierten Autoimmunerkrankungen [33].

Eine Nutzen-Risiko-Analyse zur Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zur Standardtherapie ergab, dass es unter Adalimumab

zu weniger bzw. einer ähnlichen Anzahl schwerer unerwünschter Nebenwirkungen, unerwünschter Nebenwirkungen und schwerer Infektionen kam als unter einer Standardtherapie ($p < 0,01$) [34]. Eine prospektive Auswertung der CHOICE-Studie zeigte, dass Adalimumab auch bei einem schwer behandelbaren Patientenkollektiv (primäres oder sekundäres Therapieversagen bzw. Intoleranz gegenüber Infliximab) gut verträglich ist [23]. Bei 13,1 % der Patienten kam es zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen, die vorwiegend den Gastrointestinaltrakt betrafen. Dazu zählten mit dem Gastrointestinaltrakt in Zusammenhang stehende Abszesse, intestinale Obstruktionen und Gastroenteritiden. Des Weiteren wurden Pneumonien berichtet. Innerhalb der schweren unerwünschten Nebenwirkungen wurden jedoch keine opportunistischen Infektionen, malignen Erkrankungen, Reaktionen an der Einstichstelle, Herzinsuffizienz, demyelinisierenden Erkrankungen, allergischen Reaktionen und lupusähnlichen Symptome berichtet. Damit waren Anzahl und Art der berichteten schweren unerwünschten Nebenwirkungen vergleichbar mit jenen aus anderen klinischen Adalimumab-Studien und unterschieden sich nicht zwischen primären und sekundären Non-Respondern.

Sicherheit in unterschiedlichen Therapiephasen

Um die Sicherheit von Adalimumab in allen Therapiephasen zu evaluieren, wurden die verfügbaren Daten aus klinischen Studien zur Anwendung bei Morbus-Crohn-Patienten (Studien zur Induktionstherapie: CLASSIC-I- und GAIN-Studie sowie offene Induktionsphase der CHARM-Studie; Studien zur Erhaltungstherapie: CLASSIC-II, CHARM; Gesamtheit der klinischen Studien inklusive offener Follow-ups) ausgewertet [35]. Die Ergebnisse basieren auf Daten von 3160 Patienten (entsprechend 3402 Patientenjahren).

In den klinischen Studien zur Induktionsbehandlung ergab sich zwischen den beiden Adalimumab-Dosierungen (160/80 bzw. 80/40 mg) kein klinisch signifikanter Unterschied in der Rate unerwünschter Wirkungen; dies galt auch für die Rate an schweren Infektionen. Hingegen kam es in der Placebogruppe zu signifikant mehr Nebenwirkungen als in der Adalimumabgruppe ($p < 0,05$) [35].

Während der Erhaltungstherapie traten unter Placebo signifikant häufiger schwere unerwünschte Wirkungen auf als unter Adalimumab jede zweite Woche. Zwischen den beiden Adalimumabgruppen (wöchentlich bzw. alle 2 Wochen) wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet [35].

Die Rate an unerwünschten Wirkungen war in der Gruppe, in der alle Anwendungen mit Adalimumab (all Exposures) zusammengefasst wurden, mit jenen in der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Adalimumab vergleichbar [35].

Langzeitsicherheit unter Adalimumab

Adalimumab verfügt über eine große publizierte Sicherheitsdatensammlung klinischer Studien und zeigt in der Anwendung bei 6 chronisch entzündlichen Erkrankungen ein konsistentes Sicherheitsprofil [31]. Sicherheitsdaten zu Morbus Crohn basieren auf 11 klinischen Studien mit 3606 Patienten (4138 Patientenjahre), wobei über 700 Patienten mit Morbus Crohn über 2 Jahre mit Adalimumab behandelt wurden. Schwerwiegende Infektionen waren die am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Wirkungen. Dabei handelte es sich vor allem um gastrointestinale Abszesse, Gastroenteritiden und Pneumonien. Aktive Tuberkulose und schwerwiegende opportunistische Infektionen waren mit je $< 0,1/100$ Patientenjahre sehr selten. Die Inzidenzraten von Herzinsuffizienz, Lupus-like-Syndrome, demyelinisierenden

Erkrankungen und schweren Fällen von neu aufgetretener Psoriasis betragen ebenfalls $\leq 0,1/100$ Patientenjahre. Die Inzidenzraten von Malignitäten lagen bei Patienten mit Morbus Crohn bei $0,5/100$ Patientenjahre (ausgenommen Lymphome und Non-Melanoma Skin Cancer) und waren somit mit zuvor berichteten Raten vergleichbar. Lymphome und Non-Melanoma Skin Cancer traten mit einer Häufigkeit von je $< 0,1/100$ Patientenjahre auf. Die Inzidenzrate des Non-Melanoma Skin Cancer war bei Morbus Crohn unter Adalimumab höher als in der Allgemeinbevölkerung (standardisierte Inzidenzrate 2,29; 95 %-Konfidenzintervall 1,44 – 3,47), für Lymphome bestand kein Unterschied. Die Sterblichkeitsrate war gegenüber der Referenzpopulation nicht erhöht [31].

Unter einer Therapie mit Adalimumab wurden auch psoriasisforme Hautveränderungen beobachtet. Die Inzidenz bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist derzeit jedoch nicht genau bekannt [36]. Ausgehend von verschiedenen Publikationen reicht die Prävalenz einer Psoriasis unter TNF-Blockade von 0,6 – 5,3 % [37].

Sicherheitsdaten zu Adalimumab werden laufend im Rahmen des PYRAMID-Registers gesammelt [38]. Eingeschlossen sind sowohl Patienten, denen Adalimumab neu verordnet wird, als auch Patienten aus Adalimumab-Studien, die die Therapie fortsetzen. Im ersten Jahr werden die Daten alle 3 Monate erhoben, danach im 6-monatigen Abstand. Der primäre Focus liegt auf der Langzeitsicherheit von Adalimumab. Registriert werden schwere unerwünschte Ereignisse und spezielle unerwünschte Ereignisse. Die 3-Jahresauswertung des PYRAMID-Registers erbrachte keine neuen Sicherheitssignale [38]. Die Nebenwirkungsraten waren niedrig und zwischen dem zweiten und dritten Jahr des PYRAMID-Registers stabil. Bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie wurden weniger schwere Infektionen verzeichnet als bei Patienten, die gleichzeitig Immunsuppressiva oder Immunsuppressiva und Kortikosteroide erhalten hatten.

Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom

Im Jahr 2012 überstieg die Zahl der mit Adalimumab behandelten Patienten in allen Indikationen 600 000. Bis Anfang 2011 wurden 7 Fälle eines hepato-splenaes T-Zell-Lymphoms (HSTCL) im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben, von denen 6 männlich waren [39]. Fünf dieser Patienten hatten eine chronisch entzündliche Darmerkrankung und waren sowohl mit Infliximab als auch Adalimumab behandelt worden. Fünf von 7 erhielten begleitend Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Weitere 20 Fälle dieses fatal verlaufenden Lymphoms wurden unter einer Kombinationstherapie mit Thiopurinen und Infliximab beobachtet. Das durchschnittliche Alter der betroffenen Patienten lag bei 23 Jahren. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten

Statement 8

- ▶ Adalimumab verfügt über eine umfassende publizierte Sicherheitsdatensammlung klinischer Studien und zeigt in der Anwendung bei 6 chronisch entzündlichen Erkrankungen ein konsistentes Sicherheitsprofil. Im Rahmen einer rezenten Sicherheitsanalyse wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise festgestellt. (EL 1, RG A)
- ▶ Die Indikation zu einer gleichzeitigen Therapie von TNF-alpha-Blockern mit Thiopurinen sollte bei jungen, männlichen Erwachsenen sorgfältig geprüft werden. Allerdings liegen weiterhin nur Einzelberichte von HSTCL vor. (EL 5, RG D)

ten, die mit Adalimumab behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines HSTCL besteht.

Adalimumab hat sich bei Morbus Crohn als wirksamer TNF-alpha-Blocker bewährt und zählt daher bei Patienten mit mittelschwerem bis schwergradigem Morbus Crohn zur Standardtherapie. Mit Adalimumab können eine steroidfreie Remission und eine mukosale Heilung erreicht, die Zahl der Krankenhausaufenthalte und Operationen verringert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden. Die größte publizierte Sicherheitsdatensammlung klinischer Studien aller TNF-alpha-Antikörper bestätigt das Langzeitsicherheitsprofil von Adalimumab, das anderen TNF-alpha-Antikörpern ähnlich ist. Die Immunogenität von Adalimumab ist gering und das Risiko für allergische Reaktionen niedrig. Neben dem Applikationsmodus gilt es, auch Faktoren wie z. B. Alter, privates/berufliches Umfeld des Patienten (örtliche und zeitliche Flexibilität), Compliance für Kontrolluntersuchungen sowie ökonomische Aspekte (Verbrauch von Krankenhaus-Ressourcen) in die Therapiewahl eines TNF-alpha Blockers mit einzubeziehen.

Institute

- ¹ Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich
- ² Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Salzburg, Österreich
- ³ 1. Interne Abteilung, Klinikum Wels, Österreich
- ⁴ Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich
- ⁵ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Danksagung

▼
Dank an Fr. Dr. Claudia Uhlir für das Verfassen des Manuskriptentwurfs.

Interessenkonflikt: GN: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge

TH: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge

PK: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge

WP: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge

HT: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge

HV: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge

WR: Honoraria von Abbott/Abbvie für Beratertätigkeit und Vorträge.

Literatur

- 1 Humira® Fachinformation. AbbVie GmbH Stand November 2012
- 2 Sandborn WJ, Colombel JF, Castillo MM *et al.* Induction of remission with adalimumab in patients with moderate Crohn's disease: subanalysis of CLASSIC I. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3): A195
- 3 Colombel JF, Sandborn WJ, Castillo MM *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in moderate compared with severe Crohn's disease: pooled data from the CHARM and EXTEND trials. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3): A298
- 4 Löfberg R, Louis E, Reinisch W *et al.* Clinical outcomes in patients with moderate versus severe Crohn's disease at baseline: analysis from CARE. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (Suppl 1): S94

- 5 Reinisch W, Haas T, Kaser A *et al.* Adalimumab in der Behandlung des Morbus Crohn – ein Konsensus der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (Adalimumab for the treatment of Crohn's disease – consensus paper of the Working Group "Chronic Inflammatory Bowel Diseases" of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology). *Z Gastroenterol* 2009; 47: 372–380
- 6 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- 7 Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ *et al.* Impact of induction dosing on maintenance outcome with adalimumab in Crohn's disease. *Gut* 2012; 61 (Suppl 2): A401 (PWE-254)
- 8 Panaccione R, Sandborn WJ, Pollack PF *et al.* 12-week response to adalimumab among initial week-4 nonresponders in patients with Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: A259
- 9 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65
- 10 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R *et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838
- 11 Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R *et al.* Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 306–317
- 12 Reenaers C, Louis E, Belaiche J *et al.* Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1040–1048
- 13 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
- 14 Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ *et al.* Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102–1111.e2
- 15 Colombel JF, Schreiber S, Rutgeerts P *et al.* Effect of disease duration on "deep remission": Results from the EXTEND Trial. *Gut* 2010; 59 (Suppl 3): A188
- 16 Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF *et al.* Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 213–221
- 17 Sandborn WJ, Panaccione R, Thakkar R *et al.* Duration of Crohn's disease affects mucosal healing in adalimumab-treated patients: results from EXTEND. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (Suppl 1): S36
- 18 Hommes D, Colombel JF, Emery P *et al.* Changing Crohn's disease management: Need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (Suppl 2): S224–S234
- 19 <http://efcca-solutions.net/european.php>
- 20 Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P *et al.* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–1239
- 21 Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF *et al.* Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3132–3141
- 22 Louis E, Löfberg R, Reinisch W *et al.* Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the CARE trial. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 34–43
- 23 Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC *et al.* The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improves quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1228–1239
- 24 Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ *et al.* Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493–1499
- 25 Loftus EV, Feagan B, Chen N *et al.* Risk of Crohn's disease-related hospitalization in patients receiving long-term adalimumab therapy: 3 year data from CHARM and ADHERE. *J Crohns Colitis* 2009; 3 (Suppl 1): S24
- 26 Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S *et al.* Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 141–151

- 27 Baert F, Glorieus E, Reenaers C et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 154–160
- 28 Reinisch W. "How to Manage Loss of Response to Anti-TNF in Crohn's Disease?". *Current Drug Targets* 2010; 11: 152–155
- 29 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62
- 30 Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active Crohn's disease after infliximab failure: 1-year follow-up of Gain Trial. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1): A133
- 31 Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517–524
- 32 http://www.oegg.at/images/stories/pdf2/checkliste_antitnfalpha_antikoerper2011.pdf
- 33 Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1863–1869
- 34 Loftus EV Jr, Johnson SJ, Wang ST et al. Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 127–140
- 35 Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1308–1319
- 36 Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2010; 8: 1048–1055
- 37 Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 100–108
- 38 D'Haens G, Reinisch W, Satsangi J et al. PYRAMID Registry: an observational study of adalimumab in Crohn's disease: results at year 3. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3): A33
- 39 Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 36–41.e1

Erratum

zum Beitrag „G. Novacek, T. Haas, P. Knoflach 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. *Z Gastroenterol*; 2013: DOI 10.1055/s-0033-1350165“

In der genannten Arbeit wurde aufgrund eines technischen Fehlers der Empfehlungsgrad im Statement 4, 2. Spiegelstrich formal unkorrekt angegeben („RG 3“). Die richtige Angabe lautet hier „RG C“.