

# Antikörpertherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

## Indikationen und Erfolgsaussichten

*Alain Schöpfer*

**Die konventionelle Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) mit Aminosalicylaten, Steroiden sowie Immunmodulatoren hat Grenzen. Etwa ein Drittel der Patienten wird durch eine systemische Glukokortikoidtherapie nicht in Remission gebracht, ein weiteres Drittel wird glukokortikoidabhängig. Seit Kurzem stehen in der Schweiz drei TNF-alpha-Hemmer für die Behandlung des Morbus Crohn zur Verfügung: Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol. Sie scheinen ähnlich wirksam zu sein bezüglich der Induktion und Remission des Morbus Crohn. Eine Anti-TNF-alpha-Therapie stellt für 30 bis 40 Prozent\* der Patienten mit refraktärem Morbus Crohn eine langfristige therapeutische Möglichkeit dar. Auch wenn diese Substanzen in der Anwendung sicher erscheinen, können doch schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Die Patienten müssen entsprechend dem Wirkprofil ausgewählt, informiert und überwacht werden.**



Dr. Alain Schöpfer

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) ist trotz intensiver Forschung ungenügend geklärt. Auf dem Boden eines genetisch determinierten Defekts findet eine fehlregulierte Reaktion des mukosalen Immunsystems auf Kontakt mit Antigenen im Darmlumen statt. Aufgrund der multimodalen Krankheitsentstehung ist die Therapie nicht kausal, sondern sie zielt auf eine unspezifische Hemmung der Entzündungsreaktion in der intestinalen Mukosa ab. Die Erfassung der Krankheitsaktivität, der Lokalisation, des Erkrankungstyps (inflammatorisch, strikturierend, fistulierend), des Vorliegens extraintesti-

ner Manifestationen sowie des Ansprechens auf die bisherige Therapie inklusive möglicher Nebenwirkungen stehen vor dem Entscheid, welche medikamentöse Strategie nun zu wählen ist.

In der konventionellen Therapie der IBD kommen Aminosalicylate, Kortikosteroide sowie Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) zum Einsatz. Bezüglich dieser Medikamente liegt eine grosse Anzahl klinisch kontrollierter Studien vor, welche deren Wirksamkeit bei IBD in verschiedenen Indikationen belegen.

Bei den sogenannten biologischen Therapien handelt es sich um Agonisten oder Antagonisten von Entzündungsmediatoren beziehungsweise Adhäsionsmolekülen. Die «Biologika» sollen spezifisch an verschiedenen Stellen der Entzündungskaskade eingreifen. Es handelt sich im Wesentlichen um Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha), Antikörper gegen Interleukin-12, Interferon-gamma oder Adhäsionsmoleküle. Die folgende Übersicht geht auf die zurzeit für die Praxis relevanten TNF-alpha-Hemmer bei Morbus Crohn ein, namentlich auf Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) und Certolizumab pegol (Cimzia®). Nicht berücksichtigt werden Substanzen, die in der Schweiz zurzeit noch nicht vor der Zulassung stehen. Für die Definitionen häufiger klinischer Situationen sowie aktuell geltende Therapieempfehlungen wird auf die aktuellen Konsensarbeiten der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) verwiesen (1–5).

### Immunpathogenese der IBD

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen befindet sich die Mukosa in einem Zustand kontrollierter Entzündung mit Überwiegen der pro-inflammatorischen Zytokine (wie TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) über die anti-inflammatorischen Zytokine (wie IL-4, IL-10, IL-11 und IL-15). Die IBD stellen einen Zustand mit fehlregulierter mukosaler Entzündung dar, daher können Medikamente, welche die anti-inflammatorische Antwort verstärken, die klinische Symptomatik verbessern. Schon früh wurde TNF-alpha als zentraler Regulator der pro-inflammatori-

schen Immunantwort als Zielmolekül in Betracht gezogen (4).

Der Wirkmechanismus der Anti-TNF-alpha-Therapie ist nicht restlos geklärt. Die Erfahrungen mit Infliximab zeigen, dass einerseits löslicher TNF-alpha in der Mukosa gebunden und somit sein Effekt neutralisiert wird, andererseits bindet Infliximab an membrangebundenen TNF-alpha und induziert eine komplexvermittelte Zerstörung der TNF-alpha exprimierenden Immunzelle. Als dritter Mechanismus soll die durch das Medikament induzierte Apoptose von T-Zellen und Monozyten anti-inflammatorisch wirken (5–7). Das bei Morbus Crohn wirksame Certolizumab pegol induziert keine Apoptose und aktiviert auch nicht das Komplement, was somit die Bedeutung dieser Mechanismen in Bezug auf die Wirkung in Frage stellt.

Infliximab stellt die erste Generation von Anti-TNF-alpha-Antikörpern dar, zur zweiten Generation zählen Adalimumab und Certolizumab pegol. Die *Abbildung* gibt eine Übersicht über die verschiedenen Anti-TNF-Therapeutika. In der Beurteilung der Studiendaten der verschiedenen TNF-alpha-Hemmer ist es wichtig, zwischen einem Ansprechen (je nachdem definiert als Abfall des Crohn's Disease Activity Index [CDAI] um 70 und mehr oder 100 und mehr Punkte) und einer Remission (CDAI < 150 Punkte) zu unterscheiden.

### Klinische Daten zu Infliximab

Infliximab ist ein chimärer IgG<sub>1</sub>-Antikörper mit humanen konstanten Regionen, die variable Region besteht aus murinem Protein. Der Antikörper bindet löslichen und rezeptorgebundenen TNF-alpha mit einer Halbwertszeit von zehn Tagen (8). Infliximab ist in der Schweiz seit 1999 zur Behandlung der schweren entzündungsaktiven Form von Morbus Crohn zugelassen, welche auf eine adäquate Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva nicht anspricht. Inzwischen besteht auch eine Zulassung für schwere Verlaufsformen der Colitis ulcerosa. Infliximab ist auch für die Behandlung von Kindern zugelassen. Bisher wurden zirka 925 000 Patienten mit Infliximab behandelt (rheumatische Erkrankungen und IBD).

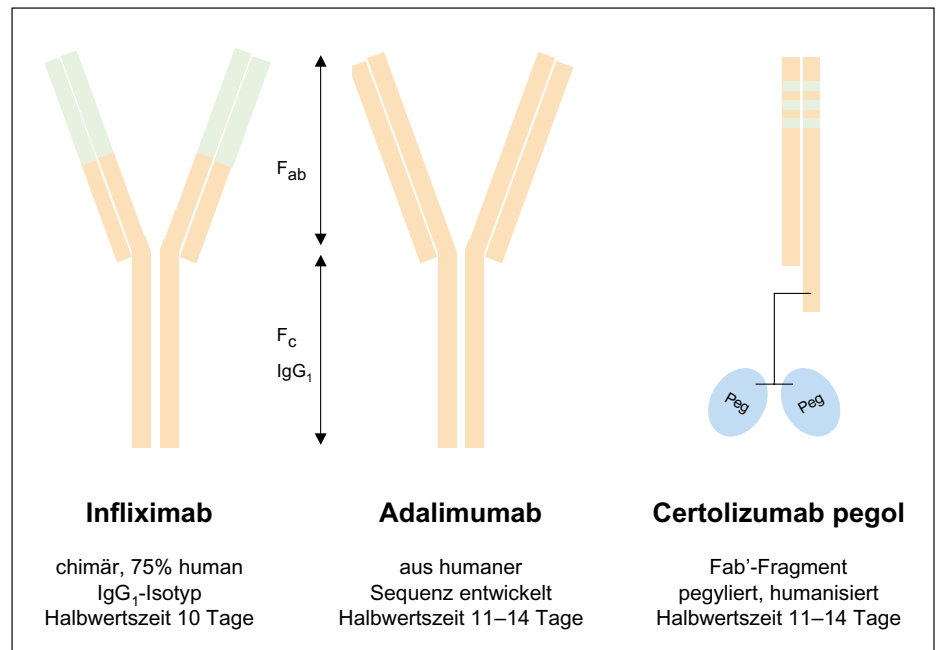
\*entspricht Remissionsrate, Responserate ist höher

## Infliximab bei Morbus Crohn

In der ersten offenen Pilotstudie konnten 8 von 10 Patienten nach der einmaligen Anwendung von Infliximab in Remission gebracht werden (9). Diese positiven Resultate konnten in einer prospektiven plazebokontrollierten Kurzzeitstudie bestätigt werden (33% Remission nach der Einmalgabe von 5 mg/kg Körpergewicht [KG] gegenüber 4% unter Plazebo) (10). Alle eingeschlossenen Patienten waren therapierefraktär mit einem CDAI zwischen 220 und 400. Die Lanzeitherapie wurde in der ACCENT-I-Studie etabliert: 573 Patienten mit einer Infliximabgabe alle acht Wochen (11). Bei 58 Prozent der Patienten zeigte sich nach offener Gabe eine klinische Antwort nach zwei Wochen (definiert als Abfall des CDAI um 70 Punkte). Nach Wiederholung der Applikation in den Wochen 2 und 6 und danach alle acht Wochen bis zur 54. Woche waren 28 Prozent (5 mg/kg KG) beziehungsweise 38 Prozent (10 mg/kg KG) dieser Patienten in Remission gegenüber 15 Prozent in der Plazebogruppe. Nach 54 Wochen Therapiedauer war bei fast der Hälfte der derart behandelten Patienten eine mukosale Abheilung zu beobachten (12). Patienten, welche in der Erhaltungstherapiegruppe nach erfolgter Remissionsinduktion alle acht Wochen mit Infliximab behandelt wurden, berichteten im Vergleich zur Plazebogruppe signifikant häufiger über eine Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mit dem validierten Instrument IBDQ) (15). Daneben war bei Patienten, welche in der Remission gehalten werden konnten, ein höherer Anteil Berufstätiger und eine Verminderung von Hospitalisation und chirurgischen Eingriffen zu beobachten (14). In der ACCENT-II-Studie wurde die Wirkung von Infliximab auf die Fistelheilung untersucht. Bei 36 Prozent der Patienten fand sich ein Fistelverschluss unter Infliximabtherapie (Plazebogruppe 19%) (15). Bisher wurde empfohlen, die Infliximabtherapie mit einem Immunmodulator zu kombinieren, um die Häufigkeit der Interferenz mit HACA-Antikörpern (human anti chimeric antibodies) zu reduzieren, was zu weniger Infusionsreaktionen und Wirkungsverlust führen sollte (16). Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei regelmäßiger Gabe von Infliximab die gleichzeitige Gabe eines Immunmodulators für die Aufrechterhaltung der Infliximabwirkung jedoch nicht zwingend notwendig ist.

## Infliximab bei Colitis ulcerosa

In der ACT-I-Studie wurde das Ansprechen bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit Steroiden und/oder 6-MP/Azathioprin untersucht, in der ACT-II-Studie das Ansprechen bei Colitis-ulcerosa-Patienten, welche refraktär hinsicht-



**Abbildung:** Schematische Abbildung der Anti-TNF-alpha-Substanzen Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol (orange: humanes Protein; grün: murines Protein)

lich mindestens einer Standardtherapie waren (inklusive 5-ASA, Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren) (17). Die Patienten wurden randomisiert, Infliximab in einer Dosis von 5 mg/kg KG, 10 mg/kg KG oder Plazebo zu erhalten in Woche 2 und 6 und danach alle acht Wochen bis Woche 22 (ACT II) oder Woche 46 (ACT I). Die Patienten wurden in ACT II bis zur Woche 50 und in ACT I bis zur Woche 54 verfolgt. In ACT I war die Rate des klinischen Ansprechens (definiert als mindestens 3 Punkte Abfall im Mayo Score respektive 30% des Ausgangswerts) in Woche 8 signifikant höher in beiden Infliximabgruppen, verglichen mit Plazebo (69% und 61% versus 37%). Die Raten für klinisches Ansprechen waren vergleichbar in der ACT-II-Studie in Woche 8 (64% und 69% versus 29% für Plazebo). In beiden Studien zeigte sich, dass Patienten unter Infliximab in Woche 50 häufiger als die Plazebogruppe eine klinische Antwort aufwiesen. Zu allen Zeitpunkten erlebten Patienten in der Infliximabgruppe signifikant häufiger eine klinische Remission. In ACT I fand sich eine klinische Remission in Woche 54 bei 34 Prozent der beiden mit Infliximab behandelten Gruppen, verglichen mit 17 Prozent für Plazebo. In ACT II fand sich eine klinische Remission bei 26 bis 36 Prozent der Probanden in der Infliximabgruppe, verglichen mit 11 Prozent für Plazebo in Woche 50. Eine endoskopische Abheilung in Woche 8, 50 und 54 fand sich signifikant häufiger in der Infliximabgruppe, verglichen mit Plazebo.

Im Gegensatz zu Morbus Crohn ist Colitis ulcerosa durch Kolektomie heilbar. Ob Infliximab die Kolektomie langfristig verhindern kann, ist unsicher. Infliximab ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa, welche auf eine volle und adäquate konventionelle Therapie inklusive 5-ASA, Steroiden und Immunomodulatoren unzureichend angesprochen oder diese nicht toleriert haben.

## Klinische Daten zu Adalimumab

Adalimumab ist ein rein humaner Antikörper gegen TNF-alpha. Das Medikament wird subkutan verabreicht. Die Zulassungsstudien zur Remissionsinduktion sind CLASSIC I (18) und GAIN (19). In der CHARM-Studie wurde die Remissionserhaltung untersucht (20). Adalimumab ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, welcher auf konventionelle Therapie ungenügend anspricht, sowie bei erwachsenen Patienten, welche auf Infliximab nicht (mehr) ansprechen oder dieses nicht vertragen. Die empfohlene Induktionsdosis beträgt bei schwerem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, danach 40 mg in Woche 2. Ein schnelleres Ansprechen wird durch 160 mg/80 mg erreicht. Nach Induktion zeigen 58 Prozent der Patienten eine Therapieantwort, von denen in 36 Prozent der Fälle eine Remission über ein Jahr erhalten werden kann. Die Effektivität im Fistelverschluss konnte nachgewiesen werden.

## Adalimumab bei Morbus Crohn

In der CLASSIC-I-Studie wurde die Effektivität von Adalimumab für die Remissionsinduktion bei 299 anti-TNF-alpha-naiven Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn über die Dauer von vier Wochen untersucht. Es fand sich eine Remissionsinduktion bei 36 Prozent der Patienten (Plazebo 12%) mit der Dosierung 160 mg (Induktion Woche 0), danach 80 mg (Woche 2). Ein signifikantes klinisches Ansprechen (definiert als Reduktion des CDAI um 70 Punkte) war bereits eine Woche nach der ersten Dosis zu verzeichnen. In der randomisierten, plazebokontrollierten GAIN-Studie wurde die Remissionsinduktion an 525 Patienten mit Morbus Crohn (CDAI 220–450) untersucht, welche nicht mehr auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Bei diesen mit Anti-TNF-alpha-Hemmern vorbehandelten Patienten konnte mit Adalimumab bei 21 Prozent der Probanden eine klinische Remission erzielt werden (Plazebo 7%) (21). Die CHARM-Studie untersuchte die Effektivität und Verträglichkeit von Adalimumab über 56 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn mit mittlerer bis schwerer Aktivität (22). Bei 499 Patienten, welche während der vierwöchigen offenen Induktionsphase auf Adalimumab angesprochen hatten (Abfall CDAI  $\geq 70$  bei 58% der offen behandelten Patienten), wurde randomisiert entweder Adalimumab (40 mg jede zweite Woche oder wöchentlich) oder ein Plazebo verabreicht. Adalimumab führte zu einem im Vergleich mit Plazebo statistisch unterschiedlichen Remissionserhalt in Woche 26 und 56 (Woche 26: 40%; Woche 56: 36% Remissionen unter 2-wöchentlicher Gabe). Der therapeutische Effekt war in beiden Dosierungen nicht unterschiedlich. 81 Prozent der Patienten, welche in Woche 26 in Remission waren, blieben auch nach weiteren sechs Monaten in Remission. Bei 29 Prozent der Patienten konnte die Behandlung mit Glukokortikoiden abgesetzt werden (Plazebo 6%). 30 Prozent der Fisteln waren auch nach einem Jahr in der Adalimumabgruppe noch geschlossen, verglichen mit 15 Prozent unter Plazebo. Die Wirkung zur Remissionsinduktion war unabhängig von einer begleitenden Immunsuppression. In der zweiten Erhaltungsstudie, CLASSIC II, konnten die Remissionsdaten bestätigt werden.

## Klinische Daten zu Certolizumab pegol

Certolizumab pegol besteht aus einem humanisierten Anti-TNF-alpha-Fab-Fragment und zwei Molekülen Polyethylenglykol (PEG) anstelle des Fc-Fragments. Aufgrund der PEG-Koppelung wird eine Halbwertszeit von 14 Ta-

gen erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt zirka 80 Prozent bei der subkutanen Applikation. Nach erfolgter Remissioninduktion mit 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4 wird eine remissionserhaltende Therapie mit einer Injektion von 400 mg (2 Injektionen à 200 mg subkutan) alle vier Wochen angeschlossen. Certolizumab pegol ist in der Schweiz seit September 2007 für die Behandlung des aktiven Morbus Crohn zugelassen, welcher auf eine konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen hat.

## Certolizumab pegol bei Morbus Crohn

Die Daten zur klinischen Wirksamkeit wurden in zwei Phase-III-Studien, nämlich PRECiSE 1 und PRECiSE 2, publiziert (22, 25). In der PRECiSE-1-Studie wurden die Patienten vor Studienbeginn entweder für die Gabe von 400 mg Certolizumab pegol in den Wochen 0, 2, 4 und danach alle vier Wochen bis zur Woche 24 oder Plazebo randomisiert. Primärer Endpunkt war klinisches Ansprechen in Woche 6 und 26 bei Patienten mit einem CRP über 10 mg/l. 57,2 Prozent der Verumgruppe erreichten diesen Endpunkt zur Woche 6, und 21,5 Prozent zu beiden Endpunkten (Plazebogruppe 26% respektive 12,3%). In PRECiSE 2 wurden 668 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn behandelt. Nach offener Gabe in den Wochen 0, 2 und 4 (400 mg subkutan) sprachen 64 Prozent der Patienten zur Woche 6 klinisch an (Abfall CDAI  $\geq 100$ ), und sie wurden für die Evaluierung einer Erhaltungstherapie gegen Plazebo randomisiert. In Woche 26 zeigten 63 Prozent dieser initialen Responder auch weiterhin ein Ansprechen auf Certolizumab pegol (Plazebo 36%). Auch bei der Remissionrate zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Verum und Plazebo (48% vs. 29%), und dies unabhängig vom CRP-Wert. Langzeitdaten aus den Studien PRECiSE 3 und 4 sind noch nicht publiziert. Daten für die Analyse der mukosalen Abheilung und zum Fistelverschluss liegen noch nicht vor.

## Nebenwirkungen der Anti-TNF-alpha-Therapie

Die Immunsuppression durch TNF-alpha-Hemmer kann zu seltenen, aber ernsten Nebenwirkungen führen. Vor der Therapie ist daher eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung obligat, welche das Vorhandensein von Infektionen, insbesondere latenter Tuberkulose, oder malignen Erkrankungen ausschliessen soll.

Mögliche Nebenwirkungen unter TNF-alpha-Hemmern umfassen Infusionsreaktionen (Infliximab), lokale Irritationen an der Injektionsstelle (Adalimumab und Certolizumab

pegol), Bildung von Autoantikörpern, demyelinisierende Erkrankungen (Optikusneuritis, multiple Sklerose, insgesamt selten), medikamenteninduzierten Lupus, Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, schwere Infektionen (Sepsis und opportunistische Infektionen), Non-Hodgkin-Lymphome und mögliche solide Neoplasien (insgesamt selten) (24, 25).

## Klinische Bedeutung der Anti-TNF-alpha-Therapie

Die konventionelle Therapie der IBD mit Aminosalizylaten, Steroiden sowie Immunmodulatoren hat Grenzen. Etwa ein Drittel der Patienten wird durch eine systemische Glukokortikoidtherapie nicht in Remission gebracht, ein weiteres Drittel wird glukokortikoidabhängig (26). Immunmodulatoren zeigen ihre Wirkung mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Wochen. Nach wie vor müssen viele IBD-Patienten trotz immunsuppressiver Therapie operiert werden (27). Die gegenwärtigen Therapien gegen TNF-alpha wirken relativ schnell in der Remissionsinduktion. Initial bessern sich die Symptome bei zwei Dritteln der Patienten mit einem refraktären Morbus Crohn. Die Hälfte der Responder kann längerfristig in Remission gehalten werden. Somit stellt die Anti-TNF-alpha-Therapie für 30 bis 40 Prozent der Patienten mit refraktärem Morbus Crohn eine langfristige therapeutische Möglichkeit dar. Auch wenn die Studiendesigns leicht unterschiedlich sind, können im direkten Vergleich von Infliximab, Adalimumab sowie Certolizumab pegol ähnliche Remissionsraten nach einem halben sowie nach einem Jahr dokumentiert werden. Die Therapie kann mit seltenen, aber schweren Nebenwirkungen einhergehen (erhöhtes Infektrisiko). Allerdings überwiegt bei korrekter Auswahl der Patienten das Therapieansprechen die Risiken der Therapie. Der Einsatz der Anti-TNF-alpha-Therapie sollte in darauf spezialisierten Praxen und Ambulanzen erfolgen. ◆

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Alain Schöpfer  
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie  
Inselspital, Universität Bern  
Freiburgstrasse  
5010 Bern  
E-Mail: alain.schoepfer@insel.ch

## Potenzielle Interessenkonflikte: keine

## Literatur:

1. Stange E.F. et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's

- disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i1–i15.
2. Travis S.P.L. et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16–i35.
  3. Caprilli R. et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i36–i58.
  4. Siegel S.A. et al.: The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine* 1995; 7: 15–25.
  5. Luger A. et al.: Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001; 121: 1145–1157.
  6. Van Deventer S.J.: Review article: targeting TNF-alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease – the mechanisms of action of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: Suppl 4: 3–8.
  7. Fossati G., Nesbit A.M.: In vitro complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity by the anti-TNF agents adalimumab, etanercept, infliximab and certolizumab pegol (CDP870). *Am J Gastroenterol* 2005; 100: S299 (Abstract 807).
  8. Scallon B.J. et al.: Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251–259.
  9. Van Dullemen H.M. et al.: Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129–135.
  10. Targan S.R. et al.: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035.
  11. Hanauer S.B. et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 4: 1541–1549.
  12. Rutgeerts P. et al.: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–413.
  13. Feagan B.G. et al.: The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2005; 98: 2232–2238.
  14. Lichtenstein G.R. et al.: Remission in Patients with Crohn's disease is associated with Improvement in Employment and Quality of Life and a Decrease in Hospitalizations and Surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 91–96.
  15. Sands B.E.: Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2007; 42: 16–25.
  16. Hommes D.W. et al.: Guidelines for treatment with Infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006; 64: 219–229.
  17. Rutgeerts P. et al.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 555: 2462–2476.
  18. Hanauer S.B. et al.: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 325–335.
  19. Sandborn W.J. et al.: Adalimumab induction therapy for patients with Crohn's disease previously treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838.
  20. Colombel J.F. et al.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
  21. Rutgeerts P., Van Assche G., Vermeire S.: Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451–465.
  22. Sandborn W.J. et al.: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *New Engl J Med* 2007; 357: 228–238.
  23. Schreiber S. et al.: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *New Engl J Med* 2007; 357: 239–250.
  24. Lichtenstein G.R. et al.: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621–630.
  25. Bongartz T. et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006; 295: 2275–2285.
  26. Munkholm P. et al.: Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 560–562.
  27. Cosnes J. et al.: Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237–241.