

# Adalimumab bei Morbus Crohn

## Verbesserte Zukunftsperspektiven für Patienten unter anti-TNF-Therapie

**Morbus-Crohn-Patienten leiden an einer chronischen, progredienten Erkrankung. Durch eine rechtzeitige therapeutische Weichenstellung kann möglicherweise eine langfristige Kontrolle des Entzündungsprozesses gelingen. Das Therapieziel der Zukunft sollte über eine klinische Remission hinausgehen und im Sinne einer «Deep Remission» auch die Heilung der Mukosa berücksichtigen. TNF-Hemmer, wie Adalimumab, gelten als vielversprechende Medikamente, um dieses hochgesteckte Ziel zu erreichen.**

Prof. Dr. Jean-Frédéric Colombel, Lille/New York, verwies an einem Satellitensymposium anlässlich der diesjährigen UEGW in Stockholm auf verschiedene Parallelen zwischen M. Crohn und anderen chronisch-progredienten Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus oder Hypertonie (1). Bei diesen chronischen Leiden besteht ein sogenanntes «Window of Opportunity», das heisst, eine aggressive Therapie in der Frühphase bietet die Chance, Spätschäden, Komplikationen und Behinderungen zu vermeiden. Vor diesem Hintergrund scheint es sehr wichtig, sich nicht mehr nur mit der

Linderung von Symptomen zufriedenzugeben, sondern man muss vielmehr den chronisch-progredienten Verlauf im Auge behalten und erneute Schübe und Komplikationen (Abszesse, Fisteln, Strikturen) verhindern. Durch eine rechtzeitige therapeutische Weichenstellung kann eine langfristige Kontrolle des Entzündungsprozesses gelingen. Das Therapieziel der Zukunft ist deshalb eine über die oberflächliche Abheilung der Mukosa hinausgehende «Deep Remission», gleichbedeutend mit einer klinischen Remission kombiniert mit kompletter Mukosaheilung. TNF-Hemmer wie Adalimumab gelten als vielversprechende Kandidaten, um dieses hochgesteckte Ziel zu erreichen, so Colombel (1).

### Früher Einsatz von Adalimumab: positiv bei moderater Erkrankung

Adalimumab ist in der Schweiz derzeit der einzige TNF-Hemmer, der beim moderaten M. Crohn zugelassen ist (2). Eine Subanalyse der CHARM-Studie hat gezeigt, dass sich eine Erhaltungstherapie mit 40 mg Adalimumab (vs. Placebo) positiv auf die von Patienten wahrgenommenen Outcomeparameter auswirkt. Patienten (n = 231) mit moderater Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  300) erhielten eine Induktionstherapie mit Adalimumab über 4 Wochen und wurden dann randomisiert. Nach 56 Wochen wiesen Patienten der Gruppen mit Adalimumab wöchentlich oder alle 2 Wochen eine signifikant bessere Lebensqualität und eine signifikant höhere Remissionsrate auf (3). Die gepoolten Daten der CHARM- und EXTEND-Studie (siehe unten) bestätigten, dass 40 mg Adalimumab im Abstand von 2 Wochen über ein Jahr eine sichere und wirksame Therapie sowohl bei mässig schwerem als auch bei schwerem M. Crohn darstellt (4).

### Deep Remission: Crohn-Patienten profitieren langfristig

Die frühe, optimierte Therapie sei auch beim M. Crohn ausschlaggebend, um langfristig eine tiefe Remission zu erreichen, so Colombel (1). Hierbei spielt die Mukosaheilung als stärkster Prädiktor für eine anhaltende tiefe Remission eine zentrale Rolle.

Die EXTEND-Studie mit Adalimumab macht deutlich, dass Crohn-Patienten langfristig profitieren: Patienten, die nach 12 Wochen unter Adalimumab eine tiefe Remission erreicht hatten, mussten in den folgenden 52 Wochen weder wegen des M. Crohn noch aus anderen Gründen hospitalisiert werden (5). Zum Vergleich: Von den Patienten ohne tiefe Remission mussten 17 Prozent stationär aufgenommen werden, 9 Prozent wegen Komplikationen des M. Crohn, erklärte Colombel.

### Dank Biomarkern zum Therapieziel

Die korrekte Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle bei M.-Crohn-Patienten ist integraler Bestandteil eines erfolgreichen Therapiemanagements. Für Prof. Dr. Julián Panés, Barcelona, hat das MRI dabei einen hohen Stellenwert: Bei symptomatischen Crohn-Patienten lassen sich mithilfe des MRI die Krankheitsaktivität erfassen und der Schweregrad ermitteln; drohende Komplikationen können rechtzeitig erkannt und entsprechend therapiert werden (1). Auch Biomarker spielen eine bedeutende Rolle im Monitoring des M. Crohn, so Prof. Dr. Séverine Vermeire, Leuven (1). Aus Studien ist bekannt, dass die frühe CRP-Normalisierung als günstiges prognostisches Zeichen gewertet werden kann; Werte  $\geq$  14 mg/l nach 4 Wochen anti-TNF-Therapie gelten als prognostisch ungünstig (6). Von einem anhaltenden Therapieansprechen kann ausgegangen werden, wenn das

Text: Dr. Renate Weber

Redaktion: Dr. Richard Altorfer

Quelle: Satellitensymposium Abbott:  
Modern management of Crohn's disease:  
A bright future.  
UEGW-Kongress Stockholm, 22.–26. Oktober 2011

Dieser Bericht wurde ermöglicht durch Abbott AG, Baar.



## NACHGEFRAGT

Interview mit Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

### Lang anhaltende, tief greifende Remission als Therapieziel bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Herr Prof. Rogler, welchen Stellenwert besitzt die anti-TNF-Therapie inzwischen bei Patienten mit moderatem M. Crohn?

**Prof. Gerhard Rogler:** Der Stellenwert der anti-TNF-Therapie bei moderatem M. Crohn hat sich erst in den letzten Jahren herauskristallisiert – mit der Zielsetzung, langfristige strukturelle Veränderungen im Darm zu verhindern. Man muss allerdings zwischen Patienten unterscheiden, die anfänglich zwar eine moderate Erkrankung aufweisen, aber mit etablierten Standardmedikamenten zur Remission gebracht werden können, und solchen, die trotz klassischer Therapie eine moderate Aktivität beibehalten. Und hier weisen die TNF-Hemmer sicherlich ganz grosse Vorteile auf. Diese modernen Antikörper sind nicht mehr den schwer kranken Patienten vorbehalten; das Patientenspektrum umfasst heute therapierefraktäre Patienten ebenso wie jene mit moderater Krankheitsaktivität, bei denen man langfristig Komplikationen vermeiden will.

Man versucht also, den Entzündungsprozess durch eine frühe Intervention langfristig zu kontrollieren?

**Rogler:** Ja, es ist wahrscheinlich schon so, dass man das Fortschreiten verhindern kann, wenn man engmaschig überwacht und adäquat therapiert. Eine definitive Antwort erwarten wir von den Resultaten der CALM-Studie mit Adalimumab, die von Abbott unterstützt wird. Wir haben aber bereits heute Belege dafür, dass sich strukturelle Veränderungen am Darm

verhindern lassen, wenn eine komplette Eliminierung der Krankheitsaktivität gelingt.

Wie profitieren Patienten von einer frühen anti-TNF-Therapie?

**Rogler:** Wenn es gelingt, mit einem TNF-Hemmer eine umfassende Remission zu erzielen, bleiben den Patienten einschneidende Massnahmen wie Operationen erspart, welche die Lebensqualität beeinträchtigen.

Welche Methoden kommen für das nicht invasive Monitoring bei M. Crohn infrage?

**Rogler:** Inzwischen hat die Kernspintomografie einen bedeutenden Stellenwert erlangt, weil sie eine Beurteilung des gesamten Dünndarms erlaubt, was die Endoskopie nicht bieten kann. Im klinischen Alltag haben sich Surrogatmarker wie fäkales Calprotectin bewährt, das die Entzündung anzeigt, oder auch – weniger gebräuchlich – das Lactoferrin. Allerdings muss man wissen, dass die Resultate mit Calprotectin im Dünndarm weniger verlässlich sind als im Dickdarm. Ich halte daher die zusätzliche Ultraschalluntersuchung für unverzichtbar. Erfahrene Ultraschalluntersucher erzielen eine mit dem MRI vergleichbare Spezifität und Sensitivität; die Sensitivität wird vor allem dadurch erhöht, dass man den Patienten während der Sonografie befragen und den Bauch direkt untersuchen kann.

Eine finnische Arbeitsgruppe hat Daten zum Nutzen von Calprotectin vorgestellt (7). Könnten Sie das kurz erläutern?

**Rogler:** Die Autoren zeigten, dass die Abheilung der Mukosa als Prädiktor für ein günstiges Outcome herangezogen werden kann. Wenn es gelingt, das Calprotectin zu normalisieren, können wir von einer sehr guten Therapieantwort mit Entzündungskontrolle ausgehen. Und ohne Entzündung ist die Wahrscheinlichkeit struktureller Schäden äusserst gering. Somit eignet sich Calprotectin als Marker für das Monitoring der Entzündung im GI-Trakt.

Die Fragen stellte Renate Weber. ❖

mediane CRP unter 3 mg/l bleibt, so Vermeire. Neben dem CRP als serologischem Marker wird häufig das fäkale Calprotectin als Biomarker zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Über die Rolle von Calprotectin als Biomarker bei M. Crohn sprachen wir mit Prof. Gerhard Rogler (s. *Interview*).

#### Den Patienten ins Zentrum stellen

Patienten mit M. Crohn brauchen mehr als konventionelle Medikamente allein bieten können. Wichtige Komponenten eines modernen Managements sind massgeschneiderte Therapiestrategien mit gezieltem Einsatz von TNF-Hemmern, dies erläuterte Prof. Dr. Edouard Louis, Liège (1). Ein anderer wichtiger

Faktor ist das Empowerment, damit Patienten ihren Teil zum Therapieerfolg beisteuern können. Worauf es beim M. Crohn ankommt:

- ❖ Identifizierung von Patienten mit ungünstiger Prognose
- ❖ Kontrolle der Entzündung und komplette Abheilung der Mukosa
- ❖ Monitoring mit Biomarkern zur Bestätigung des Therapieerfolgs beziehungsweise zur Früherkennung einer erneuten Krankheitsaktivität.

«Noch warten wir auf Untersuchungen, welche den Stellenwert von Monitoring und früher Gabe von TNF-Hemmern dokumentieren. Wir müssen daher Experience-based vorgehen, bis

wir die Evidenz aus den noch laufenden Studien haben», so die Empfehlung von Edouard Louis (1). ❖

#### Renate Weber

##### Referenzen:

1. Abbott Symposium, UEGW 2011, Stockholm
2. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz
3. Loftus Jr EV, et al. UEGW 2011: Poster P0931
4. Colombel JF, et al. UEGW 2011: Poster P0928
5. Colombel JF, et al. Gut 2010; 59 (Suppl 3): A80: OP371 at UEGW 2010
6. Colombel JF, et al. ECCO 2011: Poster P277
7. Molander P, et al. UEGW 2011: Poster P0397