

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Colitis ulcerosa –
Humira® überzeugt in der Praxis**

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and
Scopus

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Colitis ulcerosa – Humira® überzeugt in der Praxis

H. Leitner

Die Daten aus den Humira®-„Real-World“-Studien bestätigen die rasche und langanhaltende Wirksamkeit von Humira® in der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa in der klinischen Praxis. Dies resultiert in gesteigerter Lebensqualität, erhöhter Arbeitsproduktivität und führt zu hoher Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie.

Bei Adalimumab (ADA) handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper, der den Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-) α bindet. In der zulassungsrelevanten ULTRA-2-Studie konnte gezeigt werden, dass ADA bei moderater bis schwerer Colitis ulcerosa sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungstherapie effektiv ist [1]. So lag die klinische Ansprechrate in Woche 8 in der Gesamtpopulation unter ADA bei 50,4 % und im Placebo-Arm bei 34,6 % ($p < 0,005$). Von Bedeutung ist dabei jedoch, ob die Patienten bereits mit einer Anti-TNF-Therapie vorbehandelt waren. War dies der Fall, so betrug die Ansprechrate im ADA-Arm 36,7 % und in der Placebogruppe 28,7 % ($p < 0,228$). Bei Anti-TNF-naiven Patienten hingegen konnte mit ADA eine Ansprechrate von 59,3 % und mit Placebo von 38,6 % erzielt werden ($p < 0,001$).

■ Kasuistik

Vor diesem Hintergrund präsentierte **Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer**, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie der Univ.-Klinik f. Innere Medizin Graz, den Fall einer 26-jährigen Patientin, die seit mehr als 10 Jahren unter schwerer Colitis ulcerosa leidet. Im Jahr 2013 erkrankte die Patientin an einer Clostridien-Infektion, bei der auch durch Antibiotika-Therapie keine Besserung erreicht werden konnte. Die Studentin hatte 15 bis 20 teilweise blutige Stuhlgänge pro Tag,

so dass sie mitunter nicht in der Lage war, ihre Vorlesungen zu besuchen. Sie war mit Azathioprin, Infliximab und Mesalazin vorbehandelt. Ein neuerlicher Therapieversuch mit Steroiden und Azathioprin brachte nur vorübergehende Besserung. Die Koloskopie zeigte Ulzerationen im Rektum und Entzündung bis ins distale Sigma (Abb. 1).

Im Jänner 2014 wurde die Therapie mit ADA begonnen. Nach zwei Monaten zeigte sich bei der Patientin ein teilweises Therapieansprechen mit einer Abnahme der Stuhlfrequenz auf 6 bis 8 pro Tag. Es war kein Blut im Stuhl mehr nachweisbar und sie benötigte auch keine Steroide mehr. Bereits nach 9 Monaten war eine weitere Verbesserung auf nur noch 4 bis 5 Stühle täglich zu verzeichnen, so dass die Studentin in der Lage war, eine mehrwöchige Australien-Reise anzutreten. „Betrachtet man die Daten der Zulassungsstudie, so war bei dieser Patientin eigentlich nicht von einem derartigen Therapieerfolg auszugehen“, sagt Högenauer.

Im Juli 2015 erkrankte die Patientin an einer Varicella-Zoster-Meningitis, die mit Aciclovir i.v. behandelt wurde. Azathioprin und ADA wurden pausiert. Unter Aciclovir kam es zu einer *restitutio ad integrum*. Die Colitis ulcerosa verschlechterte sich allerdings wieder. Auf eine neuerlich eingeleitete Monotherapie mit ADA im August 2015 sprach die Patientin gut an.

Der Therapieerfolg war auch bei der letzten Kontrolluntersuchung im Februar 2016, ein Jahr später, aufrecht. „Die Patientin konnte inzwischen ihr Studium abschließen und plant nun eine Weltreise unter Humira®-Therapie“, berichtet Högenauer.

■ Systematischer Review

Vergleicht man die Daten aus den randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien (RCT) mit den Erfahrungen des klinischen Alltags, so zeigen sich häufig veritable Unterschiede. Die Gründe dafür sind vielfältig. So sind Patienten in RCTs meist nicht repräsentativ für die gesamte CED- (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen-) Population. Das Patientenkollektiv in der klinischen Praxis ist heterogener und es gibt variable Behandlungsoptionen mit der Möglichkeit zur Optimierung im Gegensatz zu einem in den RCT fix vorgegebenen Therapieschema. Darüber hinaus bestehen u.a. Unterschiede hinsichtlich der Definition von Endpunkten bzw. der Bestimmung des klinischen Erfolgs.

Im Rahmen des diesjährigen Kongresses der ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) in Amsterdam wurden die Daten eines systematischen Reviews präsentiert, der sich das Ziel gesetzt hat, publizierte Literatur zur Wirksamkeit von ADA bei Colitis ulcerosa in der klinischen Praxis (Real-World) zu identifizieren [2]. Die „Real-World“-Daten bestätigen die starke Wirksamkeit von Humira® in der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa in der klinischen Praxis.

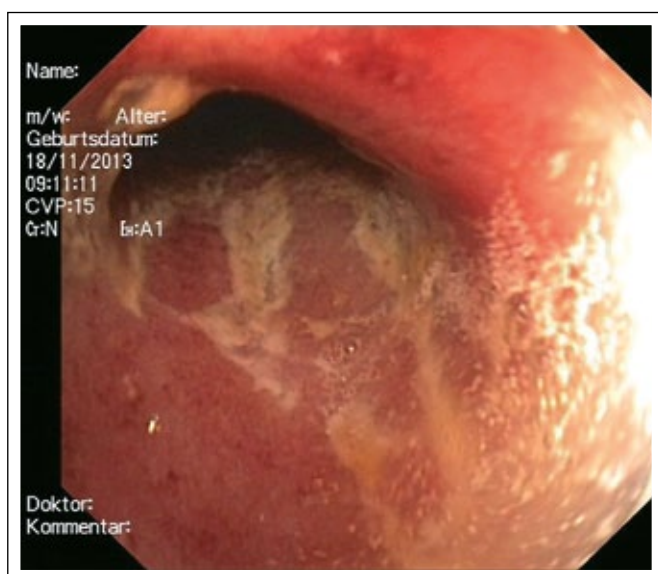


Abbildung 1: Koloskopie 11/2013: Entzündung bis ins distale Sigma (35 cm ab ano) (© Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Univ.-Klinik f. Innere Med., Graz)

■ INSPIRADA-Studie

Eine große „Real-World“-Studie ist die INSPIRADA-Studie, die das Ziel hatte, den klinischen Nutzen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) einer Adalimumab-Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa zu ermitteln [3]. Es handelt sich dabei um eine internationale, multizentrische, offene Single-Arm-Studie, in der Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, bei denen eine konventionelle Therapie versagt hatte und die Blut im Stuhl hatten, nach üblicher klinischer Praxis behandelt wurden [3].

In Woche 2 zeigte sich bei 74,4 % der Patienten ein klinisches Ansprechen, definiert als Verminderung des SCCAI ≥ 2 Punkte (Abb. 2). 49 % der Patienten gelangten in Woche 8 in Remission (SCCAI ≤ 2 Punkte), die bis zum Ende der Studie nach 26 Wochen anhielt (Abb. 2). Entsprechend der klinischen Verbesserung kam es über den Studienzeitraum zu einer sukzessiven Verbesserung der Lebensqualität, die sämtliche Komponenten betreffend das Verdauungssystem, das soziale, emotionale und systemische Wohlbefinden umfasste.

Die spiegelte sich auch in einer statistisch signifikanten Verstärkung der Zufriedenheit ($p < 0,001$) mit der Therapie wider, die bereits ab Woche 2 zu beobachten war. Zufrieden waren die Studienteilnehmer insbesondere mit der Wirksamkeit der ADA-Therapie und dem Nebenwirkungsprofil.

„Da wir es vor allem mit jungen Patienten zu tun haben, die im Berufsleben stehen, ist die Auswertung hinsichtlich der Arbeitsproduktivität sehr interessant“, sagt Högenauer. Diesbezüglich zeigte die Datenauswertung ebenfalls eine signifikante Verbesserung über den Studienzeitraum. So konnten die verpasste Arbeitszeit, Beeinträchtigungen während der Arbeit, allgemeine Arbeitsunfähigkeit sowie Beeinträchtigungen in jeglichen Aktivitäten von Studienbeginn bis zu Woche 26 kontinuierlich reduziert werden (Abb. 3). „Die verpasste Arbeitszeit konnte unter Humira® fast halbiert werden, was für unsere Patienten enorm wichtig ist, um ihren täglichen Alltag bewältigen zu können“, so Högenauer.

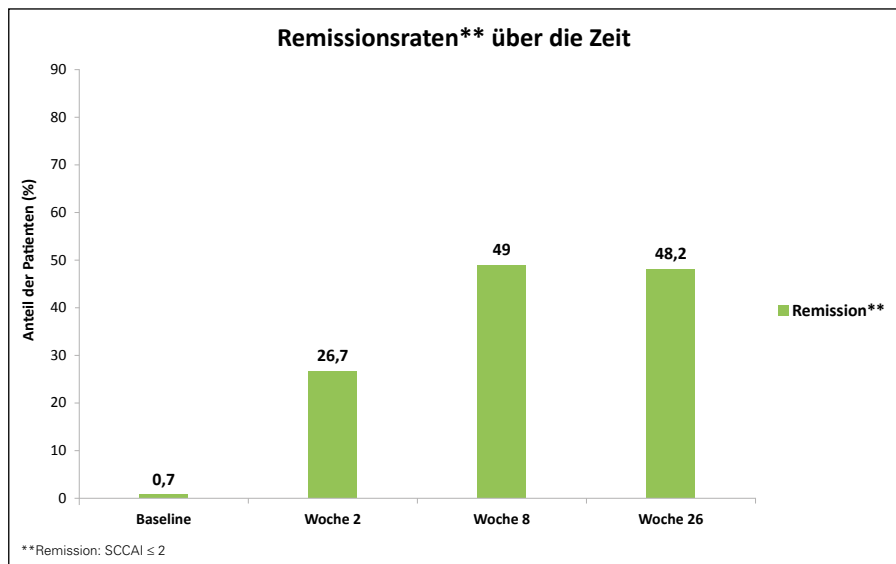


Abbildung 2: INSPIRADA-Studie: Remissionsraten bei Colitis ulcerosa in der Praxis (mod. nach [3])

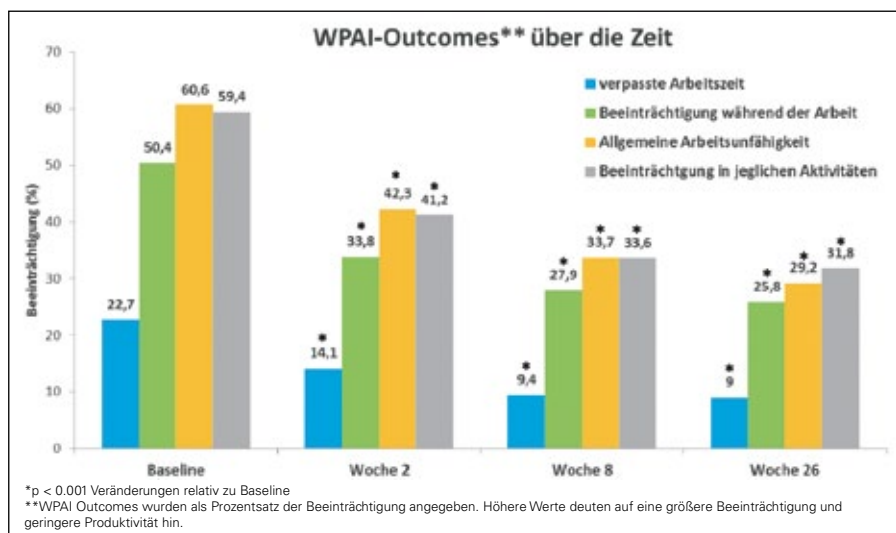


Abbildung 3: Gesteigerte Arbeitsproduktivität unter ADA-Therapie bei Colitis ulcerosa (mod. nach [3])

Literatur:

1. Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–65 (e1-3).
2. Armuzzi A et al. Real World Effectiveness of Adalimumab in Patients with Ulcerative Colitis. *JCC* 2016; 10: S280 (ECCO 2016).
3. Travis S et al. Effect of adalimumab on clinical outcomes and health-related quality of life amongst patients with ulcerative colitis in a clinical practice setting: results from INSPIRADA. *JCC* 2016; 10: S391 (ECCO 2016).

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735, E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/gastroenterologie, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** druck.at Druck- und Handelsgesellschaft mbH, A-2544 Leobersdorf, Aredstraße 7, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4x im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zzgl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

■ Expertenkommentare

„Für viele unserer zumeist jungen Patienten, die meist gut über ihre Krankheit informiert sind, bedeutet die Möglichkeit der Selbstapplikation von Humira® große Flexibilität und sie können ein normales Leben in Beruf und Freizeit führen.“

Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie der Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz

„Es ist wichtig und auch nachvollziehbar, dass, wenn ein Medikament in der Art wirkt, dass die Stuhlfrequenz zurückgeht, sich die Konsistenz verändert und Bauchschmerzen verschwinden, das Leben wieder mehr Spaß macht und die Möglichkeit wieder zu arbeiten zunimmt. Das können wir in der täglichen Praxis beobachten.“

Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Wien

„Die primären Studiendaten von Anti-TNF-Therapien bei Colitis ulcerosa waren zwar positiv, aber doch ein bisschen schlechter als bei Morbus Crohn. Gott sei Dank können durch Therapieadaptation im Sinne einer Dosis-Erhöhung durch Intervallverkürzung höhere Wirkspiegel erzeugt und somit dem nachgewiesenen Verlust von Anti-TNF im Darm

bei Colitis ulcerosa entgegen gewirkt werden. Damit können bereits zu Therapiebeginn besseres Ansprechen und Remissionen erreicht werden.“

Univ.-Prof. Dr. DI Harald Vogelsang, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Wien

„Die Daten der INSPIRADA-Studie und aller anderen Real-World-Studien bestätigen die klinische Einschätzung, die wir in den letzten Jahren von Humira® gewonnen haben. Sie zeigen, dass das klinische Ansprechen besser als in den Zulassungsstudien ist. Verbunden damit verbessern sich Lebensqualität und Arbeitsleistung der Patienten.“

Dr. Hans Peter Gröchenig, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit / Glan

„In der klinischen Praxis bedeutet Therapieerfolg für jeden Patienten etwas anderes. Diese Individualität lässt sich in Zulassungsstudien nur schwer abbilden. Register und Real-World-Daten könnten dieser Individualität eher gerecht werden. Sie spiegeln eher wider, was wir in der täglichen Praxis sehen.“

Univ.-Prof. Dr. Alexander Moschen, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis im Fertigpen enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: **Juvenile idiopathische Arthritis:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Enthesitis-assoziierte Arthritis: Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1). **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Zusätzliche Indikationen nur für Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze und Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben; Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Axiale Spondyloarthritis:** Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. **Psoriasis-Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa):** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie angesprochen haben. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Uveitis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **NAMEN UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien. **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha-(TNF-alpha)-Inhibitoren. ATC-Code: L04AB04 Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: 06/2016