

die

DAS PRAXISORIENTIERTE
FORTBILDUNGSFORMAT

PUNKTE online

FALLSTUDIUM

DFP-Modul publiziert im Dezember 2016, gültig bis Dezember 2019



e-Learning: Biologikatherapie bei Colitis ulcerosa

Autoren:

OA Dr. Harry Fuchssteiner, Interne 4 – Gastroenterologie & Hepatologie, Stoffwechsel- & Ernährungsmedizin, Endokrinologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

EOA Dr. Hans Peter Gröchenig, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit/Glan

ao. Univ.-Prof. DI Dr. Harald Vogelsang, Universitätsklinik für Innere Medizin III,

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, AKH Wien

ao. Univ.-Prof. Dr. Robert Koch, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Dr. Thomas Haas, Darmpraxis Salzburg

OA Univ.-Doz. Dr. Heimo Wenzl, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, LKH-Universitätsklinikum Graz

4 PUNKTE

- Fallstudien mit den aktuellen Empfehlungen zur Biologikatherapie bei Colitis ulcerosa
- Lesen Sie die Praxisbeispiele und alle Fragen vorab, und machen Sie sich fit für den DFP-Fragebogen.
- Direkteinstieg ins interaktive Modul unter: www.diepunkteon.at/colitis-ulcerosa



MedMedia
Verlag und
Mediaservice GmbH
Part of the Medical
Opinion Network

Die Fälle sowie den DFP-
Fragebogen finden Sie unter:
www.diepunkteon.at/colitis-ulcerosa



Lehrziel:

Nach Absolvierung dieses DFP-Moduls soll der Arzt über praktisches Wissen entsprechend den aktuellen Guidelines zur Behandlung der Colitis ulcerosa verfügen.

Biologikatherapie bei Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa nimmt in Österreich an Häufigkeit zu und stellt somit ein zunehmendes Problem für unser Gesundheitssystem dar. Da die Erstmanifestation zumeist im jungen Erwachsenenalter auftritt, sind diese Patienten fast ihr gesamtes Leben von dieser Erkrankung betroffen. Die moderne Therapie der Colitis ulcerosa zielt nicht nur auf eine kurzfristige Verbesserung der Symptome ab, sondern auch auf eine langfristige Kontrolle der Entzündung, um Komplikationen zu verhindern und den Patienten eine normale Alltagsaktivität zu ermöglichen. In den letzten Jahren sind nicht nur etliche neue Medikamente zur Behandlung der Colitis ulcerosa neu zugelassen worden, sondern es gab auch viele neue Entwicklungen in Bezug auf das Monitoring der Patienten, z. B. mittels Biomarker.

Dieses DFP-Modul soll Ihnen anhand mehrerer Patientenkasuistiken moderne Konzepte zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa vermitteln. Die Beiträge wurden von arrivierten Experten zu diesem Thema aus der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie erstellt. Ich bedanke mich an dieser Stelle auch bei der Firma MSD, die durch ihre Unterstützung dieses Fortbildungsmodul ermöglicht hat!

ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Leiter der Arbeitsgruppe für CED der ÖGGH

Thema: Diagnostik

Fall 1 – Fallbeschreibung:

Eine 35-jährige Patientin wird in der CED-Ambulanz wegen eines akuten Schubes einer seit sieben Jahren bekannten Pancolitis ulcerosa vorstellig. Die Beschwerden nehmen seit zwei Wochen zu, die Patientin ist derzeit ohne Therapie.

Sie gibt stündlich flüssige, immer deutlich blutige Stühle (insgesamt ca. 20 Stühle/d) mit Bauchkrämpfen vor dem Stuhlgang an. Außerdem habe sie 10 kg Körpergewicht abgenommen.

In der physikalischen Krankenuntersuchung ist das Abdomen weich, die Patientin ist fieberfrei, nicht tachykard und weist ein anämisches Hautkolorit auf.

Aktuelles Labor:

Parameter	Wert	Einheit
Kalium (S)	3,0	mmol/l
Kreatinin	0,49	mg/dl
CRP	12,3	mg/dl (< 0,5)
Albumin (S)	1,6	g/dl
Leukozyten	6,0	G/l
Hämoglobin	9,6	g/dl
Thrombozyten	731	G/l



AUTOR

OA Dr. Harry Fuchssteiner

Thema: Diagnostik

Interne 4 – Gastroenterologie & Hepatologie,
Stoffwechsel- & Ernährungsmedizin,
Endokrinologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

Fall 1 – Frage:

Wann kann von einem schweren Schub einer Colitis ulcerosa gesprochen werden, und welche zusätzliche Labordiagnostik sollte erfolgen? (1 richtige Antwort)

- Mehr als zehn blutige Durchfälle. Zusätzlich sollten eine TBC-Diagnostik und ein CEA durchgeführt werden.
- Mehr als sechs blutige Stühle. Außerdem sollte eines der folgenden Zeichen einer systemischen Inflammation erfüllt sein: Fieber über 37,5 Grad; Anämie mit Hb < 10,5 g/dl; Tachykardie > 90/min; CRP > 3 mg/dl. Stuhlkultur inkl. Clostridium-difficile-Toxinnachweis.
- Mehr als zwanzig blutige Stühle. Stuhlkulturen und Blutkulturen.

Hintergrund:

In den ECCO-Empfehlungen wird zur Definition eines schweren Schubes einer Colitis ulcerosa (CU) der „Truelove and Witts“-Score (1955) empfohlen. Bei mehr als sechs blutigen Durchfällen in Verbindung mit zumindest einem Zeichen



einer systemischen Inflammation (Toxizität), wie Fieber, Anämie, Tachykardie oder signifikant beschleunigter BSG bzw. erhöhtem CRP, liegt ein schwerer Schub einer CU vor.¹ Diese Patienten sollten hospitalisiert werden, und es sollte eine zusätzliche mikrobiologische Diagnostik in Form von Stuhlkulturen inkl. Clostridium-difficile-Toxin erfolgen.^{1,2} Bei steroidrefraktärem Verlauf wird eine CMV-Diagnostik aus der Kolonmukosa (PCR oder Immunhistochemie) empfohlen, wobei der Wert und die Konsequenz dieses Befundes strittig sind.¹

Weiters sollte ein Abdomen-leer-Röntgen (Kolondilatation – toxisches Megakolon?) angefertigt werden.³

Fall 2 – Fallbeschreibung:

Eine 59-jährige Patientin konsultiert auf Anraten des Hepatologen die CED-Ambulanz.

Die Patientin ist derzeit gastrointestinal beschwerdefrei und nimmt als Dauermedikation Ursodesoxycholsäure wegen einer im Jahr 2000 diagnostizierten primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Die Transaminasen und die Cholestaseparameter sind unter dieser Medikation normal.

Im Jahr 1997 wurde bei der Patientin eine Pancolitis ulcerosa festgestellt. Damals wurde bei milder Krankheitsaktivität eine orale Mesalazin-Therapie zur Remissionsinduktion gegeben. Eine Remissionserhaltung wurde nicht weitergeführt.

Fall 2 – Frage:

Ab wann, in welcher Art und in welchem Intervall soll eine Surveillance des Kolons erfolgen? (1 richtige Antwort)

- a) Zehn Jahre nach Beginn der CU-Diagnose mit Koloskopie alle drei Jahre.
- b) Bei jedem PSC-Patienten sollte alle drei Jahre eine Koloskopie erfolgen.
- c) Ab Kenntnis der Kombinationsdiagnose CU und PSC sollte jährlich eine Koloskopie erfolgen. Diese sollte in Form einer High-Definition-Koloskopie durchgeführt werden.
- d) Sechs Jahre nach CU-Diagnose soll mit einer Koloskopie in drei- bis fünfjährigen Intervallen begonnen werden.

Hintergrund:

Das Risiko für Kolorektalkarzinome (CRC) ist bei kolonischer CED erhöht und hängt von Krankheitsdauer, Ausdehnung, Aktivität (in Extremform zu einer Kolonverkürzung führend) und der Familienanamnese für CRC ab.^{5,6} Die Kombination von PSC und CU erhöht das CRC-Risiko auf bis zu 31 %. Deshalb wird bei Patienten mit PSC ab dem Diagnosedatum der CU eine jährliche Koloskopie empfohlen. Da bei PSC-Patienten die CU häufig oligosymptomatisch verläuft, ist eine Koloskopie mit Biopsien auch bei asymptomatischen Patienten zur CED-Diagnostik (im Rahmen einer PSC) empfohlen.^{4,5,6}

Die endoskopische Surveillance-Untersuchung sollte als High-Definition-Koloskopie erfolgen. Eine Chromoendoskopie kann erwogen werden. Der Wert der generellen Chromoendoskopie wird derzeit nicht einheitlich bewertet und erfordert weitere prospektive Studien.⁷



Thema: Konventionelle Therapie

Fall 3 – Fallbeschreibung:

Eine 40-jährige Patientin wird aufgrund von zunehmenden Diarrhöen mit Beginn vor etwa acht Wochen vorstellig. Die Patientin berichtet über eine aggravierende Symptomatik mit aktuell etwa 20 Stuhlgängen täglich. Die Stühle werden als schleimig und teilweise blutig beschrieben und treten seit einigen Wochen nun auch nachts auf. Insgesamt kam es zu einem Gewichtsverlust von 6 kg in zwei Monaten. Vorangegangene Antibiotikatherapien und Auslandsaufenthalte werden verneint. Vorerkrankungen werden keine angegeben. Im Labor finden sich eine leichte hypochrom-mikrozytäre Anämie mit einem Hb von 11,2 g/dl, eine Leukozytose von 11.200, ein Ferritin von 15 ng/ml und eine geringe CRP-Auslenkung von 2,5 mg/dl. Eine Stuhlanalyse auf Clostridientoxin, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Yersinien ist unauffällig. Der Calprotectin-Wert zeigt sich mit 3.002 µg/g deutlich erhöht.

In der durchgeführten Koloskopie finden sich eine linksseitige Kolitis (**siehe Abb. 1**) mit kontinuierlicher Entzündungsausdehnung bis ca. 30 cm ab ano (Schleimhauterythem mit aufgehobener Gefäßzeichnung und aphthoiden Erosionen) sowie ein lokal begrenztes Entzündungsinfiltrat um den Appendixabgang (**siehe Abb. 2**). Das terminale Ileum wird makroskopisch als unauffällig beschrieben. Histologisch findet sich das Bild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gut vereinbar mit dem Bestehen einer Colitis ulcerosa. Der errechnete Mayo-Score* beträgt 9 Punkte (3/2/2/2).

* Der Mayo-Score wird zur Bestimmung der Krankheitsaktivität vor allem in klinischen Studien verwendet. In diesen vierstufigen Index (jeweils 0–3 Punkte) gehen die Stuhlfrequenz, die Stärke rektaler Blutungen, die endoskopische Beurteilung der Mukosa und die Gesamtbeurteilung durch den Arzt ein. 2–5 Punkte entsprechen einer milden Krankheitsaktivität, ≥ 6 Punkte einer moderaten bis schweren Krankheitsaktivität.



AUTOR

EOA Dr. Hans Peter Gröchenig
Thema: Konventionelle Therapie
Abteilung für Innere Medizin,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit/Glan

Fall 3 – Frage:

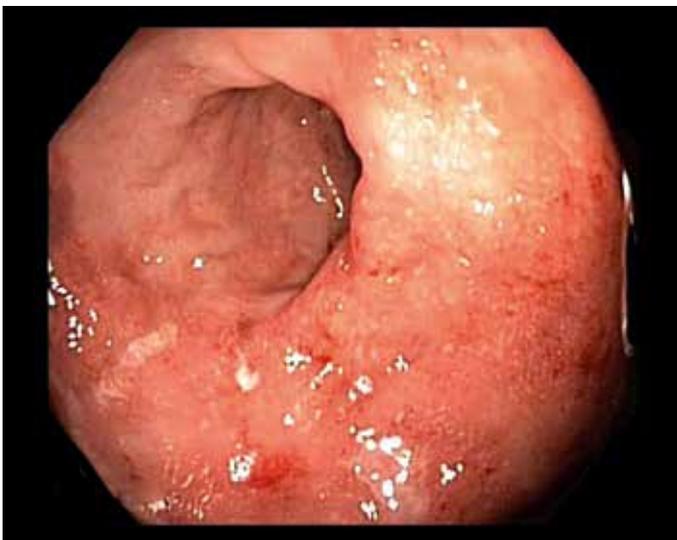
Welche der folgenden Antworten trifft im Hinblick auf das weitere klinische Management bei neu diagnostizierter Colitis ulcerosa mit einem Mayo-Score von 9 und leichter Anämie zu? (1 richtige Antwort)

- Ein Mayo-Score von 9 entspricht einem milden Verlauf einer Colitis ulcerosa. Mittel der Wahl in diesem Fall ist die Gabe eines lokal wirksamen Kortikosteroids (Budesonid) für etwa drei Monate.
- Eine orale 5-ASA-(5-Aminosalicylsäure-)Therapie ist in dieser Konstellation einer lokalen 5-ASA-Applikation vorzuziehen.
- Die wirksamste Therapie stellt in diesem Fall eine kombinierte 5-ASA-Therapie (> 2 g/Tag oral + topische Klysmatherapie ≥ 1 g/Tag) dar.
- Aufgrund der Anämie und des Mayo-Scores von 9 sollte eine orale Kortikosteroidtherapie mit 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent und eine Azathioprin-Therapie mit 2–2,5 mg/kg KG begonnen werden.

Hintergrund:

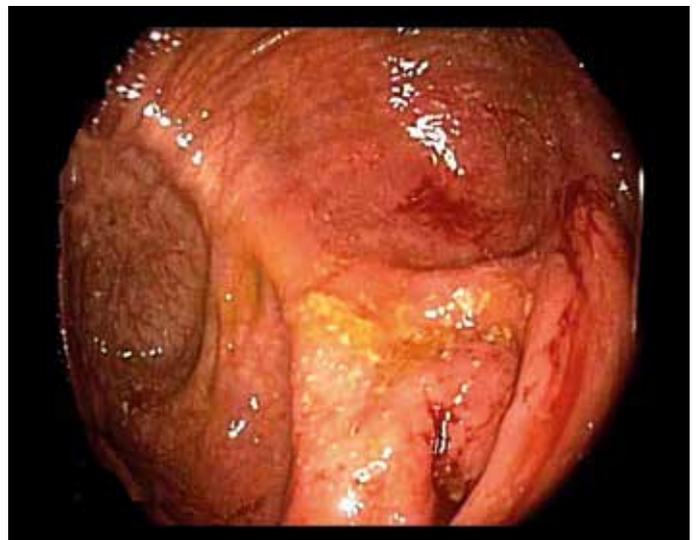
Die Erstlinientherapie einer linksseitigen Colitis ulcerosa mit moderater Ausprägung besteht in der Gabe von 5-ASA-Einläufen (mind. 1 g/Tag) in Kombination mit einer oral wirksamen 5-ASA-Formulierung (> 2 g/Tag).^{1,2,6} Eine alleinige topische Therapie mit Steroiden oder 5-ASA wie auch eine alleinige orale 5-ASA-Monotherapie ist weniger effektiv als die Kombinationstherapie.³ Topisch verabreichte 5-ASA-Formulierungen sind wirksamer als topische Steroide. Bei der 5-ASA-Einnahme als Granulat ist die einmal tägliche Gabe

Abb. 1:



Makroskopischer Befund im Rahmen der Koloskopie im mittleren Sigma

Abb. 2:



„Cecal Patch“ um den Appendixabgang

einer mehrmals täglichen Verabreichung nicht unterlegen.^{4,5} 5-ASA sind gut verträglich. Sehr selten werden Unverträglichkeiten wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder Hautausschläge beobachtet. Bei steigenden Kreatininwerten unter 5-ASA-Therapie muss eine interstitielle Nephritis ausgeschlossen werden.

Fall 4 – Fallbeschreibung:

Eine 35-jährige Patientin wird in der Spezialambulanz aufgrund von rezidivierendem Schubgeschehen einer bereits bekannten Colitis ulcerosa vorstellig. Die Erstmanifestation und die Erstdiagnose erfolgten bereits vor drei Jahren. In der damals durchgeführten Koloskopie konnte eine Pancolitis ulcerosa mit einem Befallsmuster bis ins mittlere Colon transversum festgestellt werden. Unter damals eingeleiteter oraler und topischer 5-ASA-Induktionstherapie und fortgeführter oraler 5-ASA-Erhaltungstherapie kam es zu einer kompletten klinischen und laborchemischen Remission, die über zwei Jahre fortbestand.

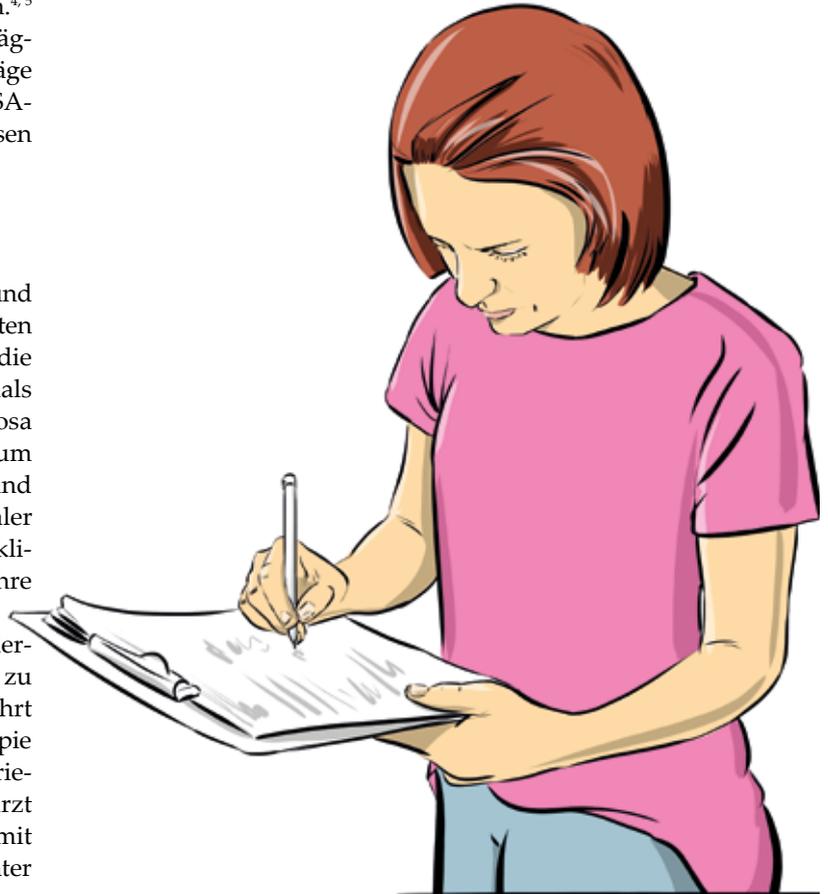
Seit einem Jahr berichtet die Patientin über immer wiederkehrende Schübe mit blutig-schleimigen Diarrhöen, die zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität geführt haben. Trotz neuerlicher Dosissteigerung der 5-ASA-Therapie auf 4 g orale Gabe und 1 g Einläufen kam es zu keiner zufriedenstellenden Besserung, sodass vom zuständigen Hausarzt bereits zweimal eine orale Kortisontherapie, beginnend mit 1 mg/kg KG Prednisonäquivalent, begonnen wurde. Darunter kam es jeweils sehr rasch zu einer kompletten klinischen Besserung der Diarrhöepisoden. Doch zwei Wochen nach komplettem Absetzen der jeweils über sechs Wochen durchgeführten Kortisontreppe relapsierte die Erkrankung mit neuerlicher Beschwerdeverschlechterung.

Auswärts durchgeführte Stuhlproben auf pathogene Keime inkl. Clostridium difficile waren negativ, ebenso ein Stuhl-PCR-Test auf CMV. Sonografisch zeigten sich eine 0,5 cm messende, echoarme Kokardenbildung des gesamten linksseitigen Kolonrahmens und ein geringes Wandödem des Colon transversum. Der Calprotectin-Wert liegt aktuell bei 2.540 µg/g. Der errechnete partielle Mayo-Score beträgt 7 Punkte (3/2/2).

Fall 4 – Frage:

Welche der folgenden Aussagen trifft im Hinblick auf das weitere klinische Management einer 5-ASA und kortisonabhängigen Pancolitis ulcerosa zu? (1 richtige Antwort)

- Bei einem kortisonabhängigen Verlauf sollte die niedrigste Kortisondosis, unter der die Patientin zuletzt beschwerdefrei war, in Kombination mit 5-ASA für zumindest sechs Monate fortgeführt werden.
- Bei kortisonabhängigem Verlauf sind immer TNF-alpha-Blocker die Mittel der ersten Wahl.
- Es sollte die Einleitung einer kombinierten Kortison- und Azathioprin-Therapie mit schrittweiser Aufdosierung von Azathioprin (AZA) bis auf 2–2,5 mg/kg KG begonnen werden.
- Das Auftreten einer passageren höhergradigen Leukopenie/Neutropenie unter AZA-Therapie ist ein häufiges Begleitphänomen, sollte jedoch nicht zum Absetzen der Therapie führen.



Hintergrund:

Azathioprin ist bei einem kortisonabhängigen Verlauf Mittel der Wahl.¹

Der kortisonabhängige Verlauf (mit klinischer Besserung unter Kortisontherapie, aber neuerlicher Zustandsverschlechterung beim Ausschleichen oder kurz nach Absetzen) muss von einem kortisonrefraktären Verlauf (keine klinische Besserung unter Kortisongabe) unterschieden werden. Bei kortisonabhängigem Verlauf kann nach Beginn einer Azathioprin-Gabe eine deutlich höhere kortisonfreie Remissionserhaltungsrate (ca. 50 %) als unter alleiniger 5-ASA-Therapie erzielt werden.^{2,3} Im Gegensatz dazu hat Azathioprin bei einem kortisonrefraktären Verlauf keinen Stellenwert, da AZA hauptsächlich remissionserhaltend und nicht remissionsinduzierend wirkt. In der Einleitungsphase von AZA sollten in regelmäßigen Abständen Blutbild (Leukopenie) und Leberlaborkontrollen (Pankreatitis/Hepatitis) stattfinden.¹

In der Erhaltungsphase werden Laborkontrollen zumindest etwa alle drei Monate (und bei Beginn jedes zusätzlichen Medikaments) empfohlen. Meist wird Azathioprin langsam in der Dosis gesteigert und sollte bei guter Verträglichkeit bis auf 2–2,5 mg/kg KG hochdosiert werden. Für den Einsatz während Schwangerschaft und Stillzeit existieren begrenzte Erfahrungen.⁴

Thema: Therapieziele

Fall 5 – Fallbeschreibung:

Eine Patientin entwickelt mit 32 Jahren blutige Diarrhöen und wird mit linksseitiger Colitis ulcerosa (CU) diagnostiziert. Unter einer kombinierten Therapie mit oraler und rektaler 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) werden die Diarrhöen besser, die Patientin leidet aber weiter an blutigen Stühlen und Eisenmangelanämie. Schließlich treten die Diarrhöen erneut auf (> 6-mal flüssig bis breiig/d) und das CRP steigt auf 3,5 mg/dl an. Es wird nun mit 1 mg/kg Prednisolon/d begonnen. Nach einer Reduktion über acht Wochen leidet die Patientin weiter an blutigen Stühlen. Nachdem Prednisolon komplett abgesetzt wurde, verbessert sich der Zustand der Patientin anfänglich, doch dann treten erneut vermehrte, teilweise ungeformte Stühle auf.

Ein Therapieversuch mit Azathioprin muss wegen Pankreatitis abgebrochen werden.

Weiter viermal breiig geformte Stühle/d, meist mit Blut.

Fall 5 – Frage:

Wie sollte das weitere therapeutische Vorgehen sein?

(1 richtige Antwort)

- a) stabil auf 5-ASA bleiben, da keine Allgemeinsymptomatik vorliegt
- b) wieder Prednisolontherapie und auf Erhaltungsdosis bleiben
- c) Anti-TNF-Therapie wie Infliximab, Adalimumab und Golimumab oder Vedolizumab
- d) Nikotintherapie

Hintergrund:

Blutige Stühle sind bei CU meist als Zeichen bleibender klinischer Aktivität zu sehen (evtl. Bestätigung durch Calprotectin-Bestimmung im Stuhl). Wenn dies nicht bis zur endgültigen Remission behandelt wird, kann es zu Darmdestruktion, Therapierefraktärität, Dysplasien und Kolektomie führen, d. h., weder 5-ASA noch Prednisolon sind hier ausreichend wirksam (anamnestisch bzw. auch langfristig).



AUTOR

ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Vogelsang

Thema: Therapieziele

Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatologie, AKH Wien

Eine Nikotinpflastertherapie konnte bisher keinen endgültigen Wirknachweis erbringen.

Damit ist bei der moderaten bis schweren Colitis ulcerosa nach der Standardtherapie nun eine Anti-TNF-Therapie oder eventuell Vedolizumab indiziert, insbesondere dann, wenn eine Intoleranz auf Azathioprin aufgetreten ist.

Fall 6 – Fallbeschreibung:

Ein 45-jähriger Patient mit Pancolitis ulcerosa befindet sich seit zehn Jahren unter Therapie mit 5-ASA oral und rektal. Bisherige Therapien mit Azathioprin, Adalimumab und zuletzt Infliximab endeten mit sekundärer Refraktärität. Unter Infliximab entwickelte er auch Anti-Infliximab-Antikörper. Dazwischen gab es längere Phasen mit Prednisolon und Osteoporoseentwicklung. Nun leidet der Patient unter zehnmals flüssig-breiigen Stühlen mit sichtbarem Blut, bei einem CRP-Wert von 1,9 mg/dl und einem Calprotectin-Wert von 5.840 mg/kg. Der Patient wog 78 kg bei einer Körpergröße von 180 cm. Zuletzt verlor er 5 kg. Eine Surveillance-Koloskopie ergab keine Dysplasien, aber Mayo 2 (vulnerabel, blutend, Erosionen, einzelne Pseudopolypen) im gesamten Kolon. Dem Patienten wird im weiteren Verlauf Azathioprin 1,5 mg/kg Körpergewicht und Golimumab 200/100 mg subkutan Woche 0, 2 verabreicht. Zusätzlich ist eine Fortsetzung mit 50 mg Golimumab alle vier Wochen geplant.

In Woche 6 bestanden weiter sechsmal breiig-blutige Stühle, das Gewicht des Patienten erhöhte sich auf 80 kg, sein Calprotectin-Wert war auf 2.670 gesunken. Allerdings wies der Patient nur einen niedrigen Golimumab-Spiegel von 1,1 mg/l auf.



Fall 6 – Frage:

Wie sollte die weitere Therapiestrategie aussehen? (1 richtige Antwort)

- a) langsames Abwarten der Therapiewirkung über ein Jahr
- b) Prednisolon dazu für zwölf Wochen
- c) Golimumab absetzen und mit Vedolizumab beginnen
- d) Golimumab-Dosis auf 100 mg alle vier Wochen erhöhen, bis Remission erzielt wird

Hintergrund:

Golimumab hat in den Studien ein sehr frühes Ansprechen gezeigt, aber hier besteht noch entzündliche Aktivität bei niedrigen Trough-Spiegeln. Von Infliximab weiß man inzwischen, dass gerade zu Beginn und insbesondere bei CU hohe Medikamentenmengen benötigt werden – aufgrund hoher entzündlicher Masse und Verluste von Anti-TNF über den Darm.¹

Kortison führt hier meist nicht zur Abheilung, wie anamnestisch auch bewiesen wurde. Golimumab hat ein Ansprechen gezeigt, also handelt es sich hierbei nicht um die falsche Substanzklasse, aber womöglich um eine zu geringe Dosis Golimumab. Golimumab-Trough-Spiegel < 4 mg/l hatten in ersten Studien geringere Remissionschancen.

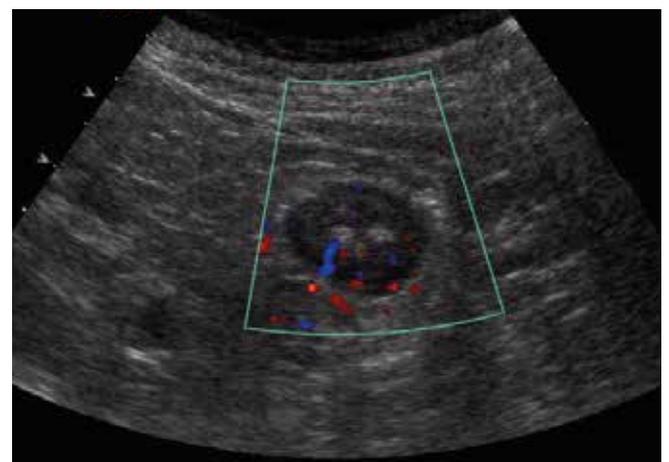
In den Studien wurden 50 mg und 100 mg alle vier Wochen getestet, gleichzeitig zeigte sich, dass niedrige Spiegel ein niedrigeres Ansprechen aufweisen.² In Analogie zu anderen Anti-TNF-Therapien sollte daher eine Dosiserhöhung auch bei > 80 kg angestrebt werden, zumindest in dieser hoch entzündlichen (Calprotectin!) Induktionsphase. Da die Bestimmung von Golimumab-Spiegeln nicht Routine ist und derzeit in Österreich schwierig zu administrieren, ist wie bei den anderen TNF-Antikörpern eine Dosiserhöhung bzw. Intervallverkürzung bei unzureichendem Ansprechen, insbesondere bei Gewichtszunahme, auch ohne Spiegel zu überlegen bzw. zu versuchen.

**AUTOR**

ao. Univ.-Prof. Dr. Robert Koch
Thema: Biologikatherapie
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Innsbruck

Thema: Biologikatherapie**Fall 7 – Fallbeschreibung**

Eine 25-jährige Studentin berichtet über einen neuerlichen Schub der seit fünf Jahren bestehenden Colitis ulcerosa. Sie leidet seit ein bis zwei Monaten unter einer blutigen Diarrhö mit einer Stuhlfrequenz von zehn flüssigen Stühlen pro Tag (normalerweise zwei pro Tag), auch nachts, mindestens sechs- bis achtmal davon ist Blut dabei. Bisher erhielt die Patientin Mesalazin-Tabletten als Erhaltungstherapie. Damit ging es ihr in den letzten Jahren relativ gut. Eine vor vier Wochen vom Hausarzt begonnene Therapie mit Prednisolon in der

Sonografie:

Die Darmwand ist mit > 3 mm verdickt.

Koloskopie:

Es zeigen sich multiple, teils konfluierende Ulzerationen sowie eine Spontanblutung.

Dosis von 1 mg/kg KG zeigt jedoch bisher keine Besserung der Beschwerden. Nun schickt sie der Hausarzt in die Spezialambulanz.

Status:

Abdomen: die Bauchdecke ist weich, kein Druckschmerz
Temperatur = 36,5°
RR = 120/80 mmHg
HF = 65/min

Laborbefund:

Harnstoff	22,2	mg/dl
Kreatinin	0,87	mg/dl
Bilirubin gesamt	0,54	mg/dl
Natrium	142	mmol/l
Kalium	3,9	mmol/l
Kalzium	2,47	mmol/l
Phosphat, anorganisch	0,87	mmol/l
GOT	20	U/l
GPT	19	U/l
GGT	33	U/l
Alkalische Phosphatase	64	U/l
CRP	1,90	mg/dl
Leukozyten im Blut	12,7	G/l
Erythrozyten im Blut	4,57	T/l
Hämoglobin	141	g/l
Hämatokrit	0,425	l/l
Thrombozyten	302	G/l
Eisen	9,8	µmol/l
Ferritin	102	mg/l
Transferrin	224	µg/l
Transferrinsättigung	17	%
Folat	7,4	µg/l
Vitamin B ₁₂	204	pmol/l

Stuhlanalyse:

Calprotectin	621 µg/g	Normalwert < 50
Stuhlkultur:		
Salmonellen	nicht gezüchtet	
Shigellen	nicht gezüchtet	
Campylobacter	nicht gezüchtet	
Yersinien	nicht gezüchtet	
Clostridium-difficile-Toxin	nicht nachgewiesen	

Fall 7 – Frage 1:

Welcher Score ermöglicht bei der Colitis ulcerosa die Beurteilung des Schweregrades der Aktivität? (1 richtige Antwort)

- Harvey-Bradshaw-Index (HBI)
- Mayo-Score
- SES-CD
- CDAI

Hintergrund:

Es gibt sehr viele mögliche Scores zur Beurteilung des Schweregrades der Colitis ulcerosa. Einige davon sind:

- Mayo-Score
- Baron-Score
- Score von Truelove und Witts
- Sutherland-Score
- Matts-Score
- Rachmilewitz-Score

Der Mayo-Score wird häufig auch außerhalb von klinischen Studien verwendet.

Berechnung Mayo-Score:

		Punkte
Stuhlfrequenz	normal	0
	1–2-mal mehr als normal	1
	3–4-mal mehr als normal	2
	≥ 5-mal mehr als normal	3
Blut im Stuhl		
	keines	0
	wenig (bei weniger als 50 % der Stuhlgänge)	1
	mittel (bei mehr als 50 % der Stuhlgänge)	2
	nur Blut	3
Allgemeine Einschätzung der Krankheitsaktivität		
	keine Krankheitsaktivität	0
	milde Krankheitsaktivität	1
	moderate Krankheitsaktivität	2
	schwere Krankheitsaktivität	3
Endoskopischer Befund		
	normal	0
	Erythem, gestörte Gefäßzeichnung, Verletzlichkeit, körnige Beschaffenheit	1
	deutliches Erythem, fehlende Gefäßzeichnung, Verletzlichkeit, Erosionen, eitriger Schleim	2
	Ulzerationen, eitriger Schleim, Spontanblutung	3
	Mayo-Score =	Summe der Punkte

adaptiert nach: Dignass et al.¹

Remission = 0–2 Punkte
 Milder Schub = 3–5 Punkte
 Moderater Schub = 6–10 Punkte
 Schwerer Schub = 11–12 Punkte

Bei unserer Patientin ergibt dies:

Stuhlfrequenz = 3 Punkte
 Blut im Stuhl = 2 Punkte
 Allgemeine Einschätzung der Krankheitsaktivität = 2 Punkte
 Endoskopischer Befund = 3 Punkte
 Der Mayo-Score ergibt hier 10 Punkte und entspricht somit einem moderaten Schub.
 Im Verlauf kann auch der partielle Mayo-Score (Mayo-Score ohne endoskopischen Befund) bestimmt werden, da nicht bei jeder Kontrolle eine endoskopische Beurteilung nötig ist.

Fall 7 – Frage 2:

Eine 25-jährige Patientin mit Colitis ulcerosa seit fünf Jahren und Mesalazin als Erhaltungstherapie hat einen neuerlichen Schub. Die Prednisolon-Therapie von 1 mg/kg KG seit vier Wochen führte zu keiner Besserung der Beschwerden. Wie bezeichnet man den Schub/ Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa bei dieser Patientin?

(1 richtige Antwort)

- a) steroidabhängiger Schub
- b) steroidrefraktärer Schub
- c) Remission
- d) immunmodulatorrefraktärer Schub

Hintergrund:

Die Einteilung eines akuten Schubes ist für die daraus resultierende Therapie von Bedeutung. In Remission ist nicht immer eine Erhaltungstherapie notwendig. Unter einem steroidabhängigen Schub versteht man einen Schub, der auf die Therapie mit Prednisolon gut anspricht. Beim Ausschleichen von Prednisolon entwickeln sich:

1. bereits unter einer Dosis von 10 mg wieder Beschwerden oder
2. innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie wieder neuerliche Beschwerden.

Ein steroidabhängiger Schub sollte laut ECCO-Leitlinien mit Thiopurinen (2–2,5 mg/kg KG Azathioprin oder 1–1,5 mg/kg KG Mercaptopurin) therapiert werden.

Im Gegensatz dazu versteht man unter einem steroidrefraktären Schub einen Schub, der auf Prednisolon in der Dosis von 0,75 mg/kg KG nicht anspricht. Unter einem immunmodulatorrefraktären Schub versteht man einen Schub, der auf eine mindestens dreimonatige Therapie mit Thiopurinen (2–2,5 mg/kg KG Azathioprin oder 1–1,5 mg/kg KG Mercaptopurin) nicht anspricht. Bei einem steroidrefraktären Schub sollte laut ECCO-Leitlinien mit einem Anti-TNF-Blocker oder Tacrolimus behandelt werden. Auch eine chirurgische Therapie (Kolektomie) oder eine stationäre Aufnahme zur intravenösen Steroidgabe sollte in Betracht gezogen werden. Unserer Meinung nach sollte die Gabe eines Anti-TNF-Blockers favorisiert werden. Für Tacrolimus als Therapieoption liegen deutlich weniger positive Daten vor.¹



Eine elektive Kolektomie sollte unserer Meinung nach erst nach Ausschöpfung sämtlicher konservativer Therapieoptionen erfolgen. Eine stationäre Aufnahme mit intravenöser Steroidgabe wäre sicherlich möglich, wobei sich im Anschluss daran die Frage nach einer sinnvollen Erhaltungstherapie stellt. In diesem Fall wäre letztlich wieder die Behandlung mit einem Anti-TNF-Blocker zu bevorzugen.¹

Fall 7 – Frage 3:

Welches der angeführten therapeutischen Vorgehen ist bei steroidrefraktärem Verlauf zu empfehlen, wenn die Patientin eine regelmäßige Infusion ablehnt? (1 richtige Antwort)

- a) Budesonid
- b) Infliximab
- c) Vedolizumab
- d) Golimumab

Hintergrund:

ECCO-Statement: Ambulante Patienten mit mäßig aktiven, steroidrefraktären Krankheitsverläufen sollten mit Anti-TNF-Therapie (EL1b, RG B) oder Tacrolimus (EL2b, RG C) therapiert werden. Auch eine chirurgische Option oder eine parenterale Therapie mit Steroiden kann in Betracht gezogen werden (EL5, RG D).¹

Als Anti-TNF-Therapien stehen bei der Colitis ulcerosa Infliximab, Adalimumab und Golimumab zur Verfügung. Infliximab wird als Infusionstherapie in der Dosis von 5 mg/kg KG im Rahmen der Induktion zu Woche 0, 2 und 6 verabreicht. Anschließend ist eine Erhaltungstherapie als Infusion alle acht Wochen in gleicher Dosis vorgesehen.⁵

Adalimumab und Golimumab sind beide vollhumanisierte Antikörper gegen TNF-Alpha, die als subkutane Injektionen vom Patienten selbst appliziert werden können.^{4,6}

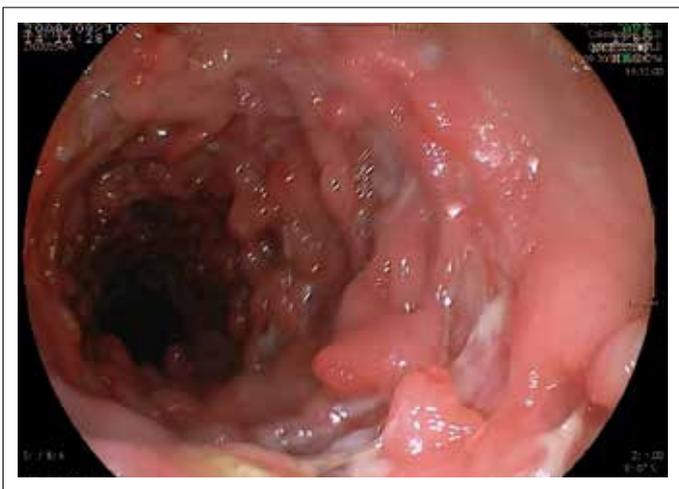
Adalimumab wird in der Induktionsphase in der Dosis von 160 mg (dies entspricht vier Injektionen zu je 40 mg) und zwei Wochen später in der Dosis von 80 mg gespritzt. Anschließend ist eine Erhaltungstherapie in der Dosis von 40 mg alle zwei Wochen subkutan vorgesehen.^{4,6} Golimumab wird in der Induktionsphase mit 200 mg zu Woche 0 und 100 mg zu Woche 2 subkutan gespritzt. Anschließend ist wieder eine Erhaltungstherapie zu empfehlen, wobei Patienten < 80 kg 50 mg Golimumab und Patienten > 80 kg 100 mg Golimumab alle vier Wochen subkutan zu applizieren ist.

Eine neue Therapieform mit Biologika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stellt Vedolizumab dar. Dieser Antikörper blockiert Integrin und verhindert somit darmselektiv die Migration von Entzündungszellen in den Darm.^{2,3} Vedolizumab wird wie Infliximab intravenös verabreicht. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Vedolizumab in Österreich derzeit erst nach Versagen oder Unverträglichkeit einer Anti-TNF-Therapie erstattet wird.

Fall 8 – Fallbeschreibung:

Ein 50-jähriger Büroangestellter leidet seit etwa zwei Jahren an einer Colitis ulcerosa. Mesalazin zeigte beim Patienten nie eine ausreichende Wirksamkeit. Eine vor wenigen Monaten durchgeführte Therapie mit Prednisolon bewirkte zwar anfangs Beschwerdefreiheit, beim Ausschleichen traten jedoch wieder Beschwerden aufgrund der Colitis auf. Somit liegt in diesem Fall ein steroidabhängiger Verlauf vor. In weiterer Folge wurde eine Therapie mit Azathioprin eingeleitet. Diese musste jedoch wegen einer akuten Pankreatitis wieder abgesetzt werden. Der Patient hat derzeit fünf- bis sechsmal pro Tag wässrige, teils blutige Stühle.

Koloskopie:



Status:

Abdomen: Bauchdecke ist weich, kein Druckschmerz
Temperatur = 36,7°
RR = 130/85 mmHg
HF = 73/min

Laborbefund:

Harnstoff	19,2	mg/dl
Kreatinin	0,83	mg/dl
Bilirubin gesamt	0,54	mg/dl
Natrium	143	mmol/l
Kalium	3,6	mmol/l
Kalzium	2,35	mmol/l
Phosphat, anorganisch	0,88	mmol/l
GOT	25	U/l
GPT	22	U/l
GGT	33	U/l
Alkalische Phosphatase	140	U/l
CRP	0,87	mg/dl
Leukozyten im Blut	9,2	G/l
Erythrozyten im Blut	4,57	T/l
Hämoglobin	141	g/l
Hämatokrit	0,425	l/l
Thrombozyten	302	G/l
Eisen	9,8	µmol/l
Ferritin	103	mg/l
Transferrin	226	µg/l
Transferrinsättigung	18	%
Folat	7,4	µg/l
Vitamin B ₁₂	215	pmol/l

Stuhlanalyse:

Calprotectin | 320 µg/g | Normalwert < 50

Fall 8 – Frage 1:

Welche Optionen für eine Erhaltungstherapie ergeben sich für diesen Patienten? (1 richtige Antwort)

- a) Prednisolon
- b) Mercaptopurin
- c) Anti-TNF-Blocker
- d) Budesonid

Hintergrund:

Das Ziel jeder Erhaltungstherapie ist das Erreichen einer steroidfreien Remission (Evidenzlevel = EL1a) sowie einer endoskopische Remission (EL2). Somit haben Steroide in der Erhaltungstherapie keinen Stellenwert.

Eine Erhaltungstherapie wird laut ECCO-Guidelines (EL1a) empfohlen. Welches Medikament für die Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa infrage kommt, wird durch den Schweregrad der Erkrankung (EL1b), den Krankheitsverlauf (Häufigkeit der Schübe; EL5), das Versagen der bisherigen Erhaltungstherapie (EL5), die Schwere des jüngsten Schubes (EL5), die Art der Induktionstherapie (EL5), die Sicherheit der Erhaltungstherapie (EL1b) und die Krebsprävention (EL2a) bestimmt. Orale 5-Aminosalicylate (5-ASA) sind die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten, bei denen die Remission durch 5-ASA oder Steroide (oral oder rektal) erreicht wurde (EL1a). Die minimale effektive Dosis von oralen 5-ASA beträgt 1,2 g pro Tag (EL1a). Eine einmal tägliche Verabreichung von 5-ASA als Granulat ist mindestens so wirksam wie eine über den Tag verteilte Dosierung (EL1a).

Azathioprin/Mercaptopurin wird für Patienten mit einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität, die unter 5-ASA häufig relapsieren oder eine Unverträglichkeit für 5-ASA aufweisen, empfohlen (EL5); außerdem für Patienten, bei denen sich ein steroidabhängiger Verlauf abzeichnet (EL1a), sowie für Patienten, die nur mittels Cyclosporin (oder Tacrolimus) eine Remission erreicht haben (EL3).

Bei Patienten, bei denen in der Therapie des akuten Schubes Infliximab verwendet wurde, kann die Anti-TNF-Therapie mit oder ohne Thiopurinen (EL1a) weitergeführt oder eine alleinige Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (EL4) als Erhaltungstherapie angewendet werden.¹

Fall 8 – Frage 2:

Welche Vorerkrankungen stellen unter Anti-TNF-Therapie kein Problem dar? (1 richtige Antwort)

- a) Herzinsuffizienz
- b) chronische Hepatitis B
- c) chronische Hepatitis C
- d) latente Tuberkulose

Hintergrund:

Vor Einleitung einer Biologikatherapie mit Anti-TNF müssen verschiedene Erkrankungen ausgeschlossen werden, die sich unter solch einer Behandlung verschlechtern können.

So gilt eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV oder eine demyelinisierende Erkrankung, wie z. B. multiple Sklerose oder Optikusneuritis, als Kontraindikation für Anti-TNF-Blocker. Infektionen wie eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine Tuberkulose



stellen zwar keine Kontraindikation für Anti-TNF-Blocker dar, sie müssen jedoch vor Einleitung der Anti-TNF-Therapie ausgeschlossen bzw. bei Nachweis entsprechend behandelt werden.²

Tuberkulose: Eine entsprechende Anamnese, ein Lungenröntgen sowie ein Interferon-gamma Release Assay werden zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose empfohlen. Sollte der Interferon-gamma Release Assay positiv sein, ergeben sich folgende Varianten:

1. Der Patient berichtet, dass die Tuberkulose bereits früher adäquat therapiert wurde. In diesem Fall ist keine Präventivtherapie notwendig.
2. Die Tuberkulose wurde bisher nie adäquat behandelt. In diesem Fall soll der Patient eine Präventivtherapie mit einmal täglich 5 mg/kg KG Isoniazid inklusive Vitamin-B₆-Supplementierung für mindestens sechs bis neun Monate erhalten. Vier Wochen nach Einleitung der Präventivtherapie kann die Anti-TNF-Therapie gestartet werden.¹

Hepatitis B: Vor Einleitung der Anti-TNF-Therapie muss das HBs-Antigen bestimmt werden. Sollte dieses positiv sein, wäre vor Einleitung der Anti-TNF-Therapie eine Prophylaxe mit einem Nukleos(t)id-Analogen nötig. Diese Prophylaxe sollte etwa sechs bis zwölf Monate länger als die immunsuppressive Therapie andauern.¹

Eine Checkliste vor Beginn einer Anti-TNF-Therapie findet sich auf der Website der ÖGGH (www.oegg.at/fachwissen/checklisten).

Fall 8 – Frage 3:

Welche Anti-TNF-Strategie spielt in der Therapie der Colitis ulcerosa keine Rolle? (1 richtige Antwort)

- a) Infliximab
- b) Adalimumab
- c) Etanercept
- d) Golimumab

Hintergrund:

Derzeit stehen in Österreich mit Infliximab, Adalimumab und Golimumab drei Anti-TNF-Blocker zur Verfügung.²

Infliximab, als chimärer murin-humaner Antikörper, war der erste zugelassene Anti-TNF-Blocker in der Therapie des Morbus Crohn sowie auch der Colitis ulcerosa. Infliximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 5 mg/kg KG^{1,2} während der Induktion zu Woche 0, 2 und 6 sowie anschließend als Erhaltungstherapie alle acht Wochen verabreicht. Der Wirkmechanismus von Infliximab wird bis heute nicht vollständig verstanden, jedoch scheint Infliximab neben der Neutralisation von zirkulierendem und membrangebundenem TNF-Alpha auch aktivierte T-Zellen und Makrophagen zu lysieren und bei T-Zellen eine Apoptose zu induzieren.²

Infliximab konnte seine Effektivität in der Therapie der therapierefraktären Colitis ulcerosa unter Beweis stellen. Die ACT-Studien 1 und 2 zeigten über 54 Wochen die Wirkung von Infliximab in der Induktion und Erhaltung von klinischer Remission, Mukosaheilung und der Reduktion des Steroidbedarfes bei der moderaten bis schweren therapierefraktären Colitis ulcerosa. So zeigten in ACT 1 von 364 Patienten 69 % der mit 5 mg/kg KG und 61 % der mit 10 mg/kg KG Infliximab therapierten Patienten in Woche 8 ein klinisches Ansprechen verglichen zu 37 % in der Placebogruppe.^{2,4}

Adalimumab ist ein vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper, der nach Induktion mit 160/80 mg in einer Dosis von 40 mg alle zwei Wochen subkutan appliziert werden sollte.

Es zeigt bei Colitis ulcerosa das Potenzial, Patienten in klinische Remission zu bringen und die Schleimhaut abheilen zu lassen. So konnte bei ULTRA 2 mit 494 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa in Woche 52 mit Adalimumab bei 17,3 %, verglichen mit 8,5 % ($p = 0,004$) in der Placebogruppe, eine Remission erreicht werden.^{2,3}

Golimumab, ein weiterer vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper, wurde bisher nur bei Colitis ulcerosa getestet. Bei 1.064 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa konnte in der Dosierung 400/200 mg bei 54,9 % bzw. 200/100 mg bei 51 %, verglichen mit 30,3 % bei Placebo, in Woche 6 ein Ansprechen dokumentiert werden. Die Erhaltungstherapie wurde mit 100 mg sowie 50 mg Golimumab alle vier Wochen durchgeführt. In Woche 52 zeigten 49,7 % und 47 % einen klinischen Respons, verglichen mit 30,3 % bei Placebo.⁵



AUTOR

Dr. Thomas Haas
Thema: **Vorsorge und Management von Komplikationen**
Darmpraxis Salzburg

Thema: Vorsorge und Management von Komplikationen

Fall 9 – Fallbeschreibung:

Der 46-jährige Herr S. kommt nach sieben Jahren in die Ordination. Er gibt an, in den letzten Monaten zunehmend Bauchschmerzen bekommen und 8 kg Gewicht verloren zu haben. Herr S. leidet seit seinem 23. Lebensjahr an einer Colitis ulcerosa des gesamten Dickdarms mit Ausnahme des Coecums. Die letzte Koloskopie sei vor acht Jahren durchgeführt worden, an den Befund könne er sich nicht mehr erinnern. Die Behandlung mit Mesalazin-Tabletten hätte er seit acht Jahren immer brav eingehalten. Der Stuhl sei in den letzten Monaten verändert gewesen, einmal flüssig, dann wieder bleistiftähnlich, fast immer sei (frisches) Blut aufgelagert gewesen. Der Großvater väterlich ist mit 67 Jahren an einem Kolonkarzinom verstorben.

Fall 9 – Frage:

Welche der nachstehenden Aussagen zum CED-assozierten kolorektalen Karzinom sind richtig? (4 richtige Antworten)

- a) Das kolorektale Karzinom ist die häufigste Neoplasie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
- b) Krankheitsausdehnung, Krankheitsdauer und -aktivität, eine begleitende primär sklerosierende Cholangitis sowie eine positive Familienanamnese gelten als wichtige Risikofaktoren.
- c) Eine Vorsorgekoloskopie sollte bei langjähriger Colitis ulcerosa alle zehn Jahre durchgeführt werden.
- d) Im Falle einer bestätigten hochgradigen Dysplasie sollte eine Kolektomie durchgeführt werden.
- e) Eine dauerhafte mukosale Heilung durch medikamentöse Therapie führt zu einer Verringerung des Kolonkarzinomrisikos.

Hintergrund:

Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) bzw. einer Kolitis bei Morbus Crohn haben – verglichen mit der Normalbevölkerung – ein deutlich erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem kolorektalen Karzinom (CRC) zu erkranken. Das CRC ist die häufigste Neoplasie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und für 10–15 % der Todesfälle von CED-Patienten verantwortlich. In den letzten Jahren nimmt die Mortalität erfreulicherweise ab.

Patienten mit CU haben acht bis zehn Jahre nach Krankheitsbeginn ein steigendes CRC-Risiko, wobei vor allem Risikofaktoren wie Krankheitsdauer, -aktivität und -ausdehnung entscheidend sind. Ebenso sind eine positive Familienanamnese sowie eine begleitende primär sklerosierende Cholan-

gitis positiv mit dem CRC-Erkrankungsrisiko assoziiert. Überwachungskoloskopien sollen bei CU-Patienten mit niedrigem Risikoprofil alle drei bis vier Jahre, bei hohem Risiko alle ein bis zwei Jahre, bei PSC einmal jährlich erfolgen. Besteht (endoskopisch und histologisch) lediglich eine Proktitis, so ist kein Surveillance-Programm erforderlich.

Dysplasien sind morphologische Zellveränderungen, die mit einem erhöhten Risiko zur malignen Transformation einhergehen. Im Falle einer hochgradigen Dysplasie sollte diese durch eine Referenzpathologie bestätigt und eine Kolektomie durchgeführt werden.

Für Mesalazin ist ein chemopräventiver Effekt nachgewiesen, durch den die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms gesenkt werden kann. Dies gilt vermutlich generell für Medikamente, die zu einer mukosalen Heilung führen können, wie Azathioprin.¹

Fall 10 – Fallbeschreibung:

Bei einer 24-jährigen Frau wurde vor sechs Monaten eine Colitis ulcerosa festgestellt. In der Indexkoloskopie zeigte sich eine mittelschwere ulzeröse Entzündung des linken Hemikolons (Linksseitenkolitis – E2). Die Behandlung erfolgte zunächst mit Mesalazin und Kortison und – aufgrund fehlenden Ansprechens – mit einem Biologikum. Die Stuhlfrequenz ist auf drei- bis viermal tagsüber gesunken, Blutbeimengungen finden sich nur noch bei ca. 25 % der Stühle. Trotzdem fühlt sich die Patientin noch immer häufig müde, abgeschlagen und eingeschränkt leistungsfähig. Das aktuelle CRP beträgt 1,1 mg/dl, das aktuelle Hb 10,3 g/dl.

Fall 10 – Frage:

Welche der nachstehenden Aussagen zur Eisenmangelanämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind richtig?

(2 richtige Antworten)

- a) Eine Anämie liegt vor, wenn der Hb-Wert unter 12 g/dl (Frauen) und 13 g/dl (Männer) liegt und Symptome einer Anämie bestehen.
- b) Zur Diagnose eines Eisenmangels sollte lediglich der Serum-Eisenspiegel beim nüchternen Patienten bestimmt werden.
- c) Symptome eines Eisenmangels können u. a. Belastungsdyspnoe, Haarausfall, Mundwinkelrhagaden und das Restless-Legs-Syndrom sein.
- d) Eine Eisensubstitution sollte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen immer parenteral erfolgen.

Hintergrund:

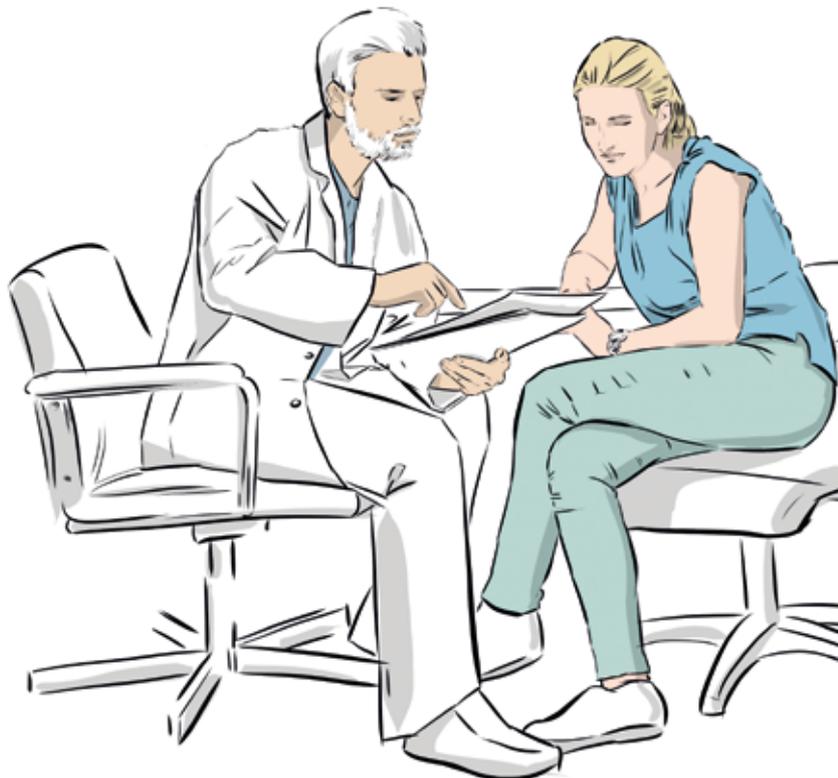
Für nicht schwangere Frauen beträgt der untere normale Hämoglobinwert 12 g/dl, für schwangere Frauen 11 g/dl und für Männer 13 g/dl. Diese Definition der Anämie (WHO-Kriterien) gilt auch für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

Es gibt keinen perfekten Parameter zur Diagnose eines Eisenmangels. Die Bestimmung des Serum-Eisens alleine ist wertlos. Ferritin als Maß für die Eisenspeicher ist als Akute-Phase-Protein bei entzündlichen Erkrankungen hochreguliert und

dann eingeschränkt interpretierbar. In diesem Fall kann die Transferrinsättigung bzw. auch MCH und MCV herangezogen werden, wobei man berücksichtigen muss, dass Azathioprin, ein häufig zur Behandlung von CED verwendetes Immunsuppressivum, zu einem Anstieg des MCV führen könnte.

Typische Symptome eines Eisenmangels können sein: rasche Ermüdbarkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, Schwindel, längsgerillte oder brüchige Nägel, Mundwinkelrhagaden, Konzentrations- und Schlafstörungen, Libidoverlust, Restless-Legs-Syndrom.

Liegt bei Patienten mit CED ein Eisenmangel vor, so sollte primär eine orale Eisensubstitution eingeleitet werden. Diese sollte im Idealfall vor der Mahlzeit und getrennt von anderen Medikamenten mit Orangen- oder Zitronensaft eingenommen werden. Eine intravenöse Eisengabe sollte bei oraler Unverträglichkeit, schwerer Anämie < 10 g/dl und höhergradiger aktiver CED (intestinal verfügbares Eisen kann die Mikrobiota nachteilig beeinflussen und proinflammatorisch wirken) durchgeführt werden. Auch an die Möglichkeit von (auch schweren) allergischen Reaktionen sowie einer Hypophosphatämie ist zu denken. Weiters kann ein sogenanntes Capillary-Leak-Syndrom auftreten mit Blutdruckabfall, Dyspnoe und Schwellung der Extremitäten. Dieses tritt meist erst gegen Ende der Infusion auf, wenn die Transferrinsättigung überschritten wird, und kann durch Unterbrechen der Infusion behandelt werden. Da es sich um keine allergische, sondern um eine toxische Reaktion handelt, ist bei einer Folgegabe grundsätzlich nicht häufiger damit zu rechnen.¹



Thema: Therapie-Monitoring

Fall 11 – Fallbeschreibung:

Eine 36-jährige Kindergärtnerin mit Pancolitis ulcerosa kommt mit den Symptomen eines akuten Schubes ungeplant in die Ambulanz. Die Patientin wird seit zwei Jahren erfolgreich mit Infliximab in der Standarddosis von 5 mg/kg Körpergewicht alle acht Wochen i. v. behandelt. Vier Wochen nach der letzten Infusion kam es jedoch nach Verzehr mehrerer Schokomuffins zu einer progredienten Verschlechterung mit nunmehr fünf bis sieben blutig-schleimigen Durchfällen täglich, Unterbauchschmerzen und verstärktem Stuhldrang. Die Patientin ist afebril und normokard. Bereits durch den Hausarzt veranlasste Stuhlkulturen inklusive Clostridium difficile blieben negativ.

Aktuelles Labor:

HB: 10,6 g/dL
 Leukozyten: 9.800/ μ L
 CRP: 14 mg/L
 Infliximab-Talspiegel: < 1 μ g/mL
 Infliximab-Antikörper: 264 U/mL
 Calprotectin im Stuhl: 1.800 μ g/g

Fall 11 – Frage:

Was ist die wahrscheinlichste Ursache für ein Sekundärversagen der Anti-TNF-Therapie bei einer Colitis ulcerosa? (1 richtige Antwort)

- a) virale Gastroenteritis
- b) Infektion mit Lamblien
- c) beruflicher Stress
- d) Diätfehler
- e) Antikörper gegen Infliximab

Hintergrund:

TNF-Blocker wie Infliximab, Adalimumab und Golimumab haben sich bei der Behandlung der mittelschweren und schweren Colitis ulcerosa mit fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie als wirksam erwiesen und werden in der klinischen Praxis häufig eingesetzt.¹ Ungefähr 60 % der Patienten sprechen auf eine Anti-TNF-Therapie vorerst gut an, nach ein bis zwei Jahren kommt es jedoch trotz fortgesetzter Therapie bei etwa 30–50 % der initialen Responder zu einem Rezidiv.

Dem Wirkungsverlust von Anti-TNF-Medikamenten liegen dabei unterschiedliche Mechanismen zugrunde.

Etwa 20 % der sekundären Therapieversager auf TNF-Blocker haben Antikörper gegen das Anti-TNF-Medikament gebildet („Anti-Drug Antibodies“, kurz ADA), welche die systemische Konzentration und Wirkung des TNF-Blockers herabsetzen oder aufheben.

Andererseits kann der Medikamentenspiegel auch ohne das Auftreten von ADA zu niedrig sein, oder die Verschlechterung erfolgt trotz ausreichender systemischer Konzentration des Medikaments. Letzteres Szenario wird durch TNF-unabhän-



AUTOR

OA Univ.-Doz. Dr. Heimo Wenzl
 Thema: Therapie-Monitoring

Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, LKH-Universitätsklinikum Graz

gige Wege im Entzündungsprozess erklärt (pharmakodynamisches Problem). Ein „drug monitoring“ mit Bestimmung von Medikamentenspiegel und ADA ermöglicht ein besseres Verständnis für den Mechanismus des Therapieversagens und kann eine rationale Entscheidungsbasis für das weitere Vorgehen liefern.^{1,2}

In der vorliegenden Situation (niedriger Talspiegel, ADA hochpositiv) ist das Umstellen innerhalb der Substanzgruppe, d. h. auf ein anderes Anti-TNF-Medikament, eine gute Option. Bei niedrigen Spiegeln und fehlenden Antikörpern ist eine Dosiserhöhung empfohlen, während bei hohen Spiegeln der Umstieg auf eine andere Substanzgruppe – z. B. den Integrin-Antagonisten Vedolizumab – als bevorzugte Strategie angesehen wird, um eine neuerliche Remission herbeizuführen.

Nicht selten verschwinden ADA spontan wieder, vor allem wenn sie zuvor in geringer Konzentration vorhanden waren. Die zusätzliche Gabe eines Immunsuppressivums (z. B. Azathioprin) kann der Immunogenität entgegenwirken und die Bildung von ADA hemmen, wobei die optimale Dauer der Kombinationstherapie unbestimmt ist.¹

Fall 12 – Fallbeschreibung:

Ein 46-jähriger Mann mit Colitis ulcerosa hat Azathioprin nach fünfjähriger Therapie aus Sorge vor Nebenwirkungen selbstständig abgesetzt. Das Medikament war ursprünglich wegen häufiger steroidbedürftiger Schübe eingeleitet worden und hatte zu einer anhaltenden Remission geführt. Eine rezente durchgeführte Koloskopie zeigte eine entzündungsfreie



Schleimhaut im gesamten Kolon. Das aktuelle Labor ist abgesehen von einer diskreten Leukopenie unauffällig.

Fall 12 – Frage:

Welcher der folgenden nichtinvasiven Parameter kann im weiteren Verlauf das neuerliche Auftreten entzündlicher Schleimhautläsionen im Kolon am besten vorhersagen? (1 richtige Antwort)

- a) Stuhlfrequenz
- b) okkultes Blut im Stuhl
- c) Calprotectin im Stuhl
- d) CRP
- e) Blutbild (Hb-Abfall/Leukozytenanstieg)

Hintergrund:

Bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wird der morphologischen Abheilung entzündlicher Läsionen zunehmende Bedeutung beigemessen. Zahlreiche Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass eine insuffiziente Kontrolle der Entzündungsaktivität mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Demgemäß wurde in den letzten Jahren ein „Treat to Target“-Konzept vorgeschlagen, im Rahmen dessen die Behandlung bis zum Erreichen eines definierten Therapieziels intensiviert wird. Traditionell war das Therapieziel die Symptombefreiheit. Dieser Zugang hat sich jedoch als problematisch erwiesen, zumal einerseits die Symptome andere Ursachen als die aktive CED haben können, andererseits relevante entzündliche Veränderungen im Darm nicht selten asymptomatisch bleiben.²

Zur Evaluierung der intestinalen Entzündungsaktivität ist die Endoskopie der Goldstandard. Da häufige endoskopische Untersuchungen nicht praktikabel sind, kommt nicht invasiven Surrogatparametern für den Schleimhautbefund eine besondere Bedeutung zu. In der klinischen Praxis werden häufig das CRP oder die BSG verwendet, doch haben diese systemischen Entzündungsparameter eine zu geringe Sensitivität für die verlässliche Vorhersage des Mukosastatus.¹

Wesentlich besser eignen sich zu diesem Zweck die biologischen Stuhlmarker Lactoferrin und Calprotectin. Calprotectin ist ein lysosomales Protein, das in hoher Konzentration



in neutrophilen Granulozyten gespeichert wird. Bei Entzündung der Darmschleimhaut wird die Substanz aus zerfallenden Leukozyten in das Darmlumen abgegeben und kann im Stuhl gemessen werden. Eine Stuhlprobe von wenigen Gramm ist ausreichend, wobei die Analyse innerhalb von drei Tagen erfolgen sollte. Ein erhöhter Stuhl-Calprotectin-Wert weist auf eine entzündliche Erkrankung im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt hin, mit besserer diagnostischer Genauigkeit für Läsionen im Dickdarm.¹

Rezente Untersuchungen bei Patienten mit CED bestätigen den guten Vorhersagewert von fäkalem Calprotectin sowohl für das Erreichen einer mukosalen Heilung als auch für das Auftreten eines Rezidivs. Der Calprotectin-Spiegel ist typischerweise bereits Wochen bis wenige Monate vor der Manifestation klinischer Symptome erhöht und kann als Hinweis auf eine sich anbahnende Verschlechterung im Einzelfall Anlass zu einer frühzeitigen Endoskopie und Therapieänderung geben. Stuhl-Calprotectin hat sich mittlerweile in der täglichen Praxis als unverzichtbarer Bestandteil bei der Verlaufskontrolle der Colitis ulcerosa etabliert.^{2,3} ■

Literatur

Fall 1 und Fall 2

¹ Dignass A et al., JCC 2012; 6(10):975, 969, 977

² Rahier JF et al., JCC 2014; 8(6):461

³ Panes J et al., JCC 2013; 7(7):561

⁴ EASL Guidelines, J Hepatol 2009; 51(2):248

⁵ Van Assche et al., JCC 2013; 7(1):7–8

⁶ Angelberger S et al., Z Gastroenterol 2013; 51(5):452–3

⁷ Laine L et al., Gastroenterology 2015; 148(3):641

Weiterführende Literatur

- Higgins PD, Am J Gastroenterol 2015; 110(7):1035–7

- Stange EF, Entzündliche Darmerkrankungen. Schattauer Verlag 2016

Fall 3

¹ Ford AC et al., Am J Gastroenterol 2011; 106(4):601, 613

² Safdi M et al., Am J Gastroenterol 1997; 92(10):1867

³ Marshall JK et al., Gut 1997; 40(6):776–777, 779

⁴ Kruijs W et al., Gut 2009; 58(2):233

⁵ Kamm MA et al., Gastroenterology 2007; 132(1):66

⁶ Dignass A et al., JCC 2012; 6(10):994

Fall 4

¹ Dignass A et al., JCC 2012; 6(10):1000, 1009

² Ardizzone S et al., Gut 2006; 55(1):47

³ Chebli LA et al., Inflamm Bowel Dis 2010; 16(4):617

⁴ Fraser AG et al., Gut 2002; 50(4):488

⁵ Van der Woude JC et al., JCC 2015; 9(2):108

Fall 5

Weiterführende Literatur

- ECCO-Guidelines

Fall 6

¹ Brandse JF et al., Gastroenterology 2015 Aug; 149(2):350, 353

² Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):96–109

Fall 7 – Frage 1 und 2

¹ Dignass A et al., JCC 2012 Dec; 6(10):970, 971

Fall 7 – Frage 3

¹ Dignass A et al., JCC 2012 Dec; 6(10):1000

² Feagan BG et al., N Engl J Med 2013 Aug 22; 369(8):700

³ Novacek G et al., Z Gastroenterol 2016 May; 54(5):456

- ⁴ Novacek G et al., Z Gastroenterol 2014 Feb; 52(2):204, 206
⁵ Reinisch W et al., Z Gastroenterol 2011 Apr; 49(4):535
⁶ Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2012 Feb; 142(2):257

Weiterführende Literatur

- Rutgeerts P et al., N Engl J Med 2005; 353(23):2462–76
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):85–95
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):96–109

Fall 8 – Frage 1

- ¹ Miehsler W et al., JCC 2010; 4(3):226, 227, 230, 233, 234
² Desai SB, et al., Clin Rheumatol 2006; 20:757–90

Weiterführende Literatur

- Dignass A et al., JCC 2012 Dec; 6(10):991–1030

Fall 8 – Frage 2

- ¹ Dignass A et al., JCC 2012 Dec; 6(10):1006–1009

Weiterführende Literatur

- Feagan BG et al., N Engl J Med 2013 Aug 22; 369(8):699–710
- Novacek G et al., Z Gastroenterol 2016 May; 54(5):456–67
- Novacek G et al., Z Gastroenterol 2014 Feb; 52(2):204–11
- Reinisch W et al., Z Gastroenterol 2011 Apr; 49(4):534–42
- Rutgeerts P et al., N Engl J Med 2005 Dec 8; 353(23):2462–76
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):85–95
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):96–109
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2012 Feb; 142(2):257–65

Fall 8 – Frage 3

- ¹ Dignass A et al., JCC 2012 Dec; 6(10):998, 1001.

- ² Koch RO et al., Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2014; 12(3):12–13

- ³ Novacek G et al., Z Gastroenterol 2014 Feb; 52(2):207
⁴ Rutgeerts P et al., N Engl J Med 2005 Dec 8; 353(23):2462
⁵ Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):85

Weiterführende Literatur

- Feagan BG et al., N Engl J Med 2013 Aug 22; 369(8):699–710
- Novacek G et al., Z Gastroenterol 2016 May; 54(5):456–67
- Reinisch W et al., Z Gastroenterol 2011 Apr; 49(4):534–42
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2014 Jan; 146(1):96–109
- Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2012 Feb; 142(2):257–65

Fall 9

- ¹ Angelberger S et al., Z Gastroenterol 2013; 51:450–457

Fall 10

- ¹ Gasche C et al., Z Gastroenterol 2011; 49:627–632

Fall 11

- ¹ Danese S et al., Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015 Sep; 12(9):538, 541
² Steenholdt C et al., Inflamm Bowel Dis 2016 Aug; 22(8):2003–2004

Weiterführende Literatur

- Adedokun OJ et al., Gastroenterology 2014 Dec; 147(6):1296–1307

Fall 12

- ¹ Burria E et al., Schweiz Med Forum 2016; 16(3):68, 71
² Gisbert JP et al., Inflamm Bowel Dis. 2009 Aug; 15(8):1192–1193
³ Guardiola J et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2014 Nov; 12(11):1865–1870

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie,
 Medizinische Universität Graz

LECTURE BOARD:

Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek
 Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Petritsch

Die Fälle sowie den DFP-Fragebogen finden Sie unter:
www.diepunkteon.at/colitis-ulcerosa



Oder in unserer diePUNKTE:on-App:
 kostenloser Download unter www.diepunkteon.at/app
 oder direkt im App Store

**Impressum**

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. Manuela Moya. **Produktion:** Brigitta Velbri. **Redaktion:** Dr. Christian Maté, Sabine Hahn. **Lektorat:** www.onlinelektorat.at. **Layout/Art Director:** Oliver Miller-Aichholz. **Junior Grafik:** Katharina Blieberger. **Coverfoto:** Andrey Popov – fotolia.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 7.400. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Der Druck dieser Ausgabe und die Programmierung des e-Learnings wurden durch einen finanziellen Beitrag der Firma Merck Sharp & Dohme Ges.mbH ermöglicht. Auf die Inhalte hat die Merck Sharp & Dohme Ges.mbH keinerlei Einfluss genommen.

die FRAGEN

Biologikatherapie bei Colitis ulcerosa

4 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Dezember 2019

7. Welcher Score ermöglicht bei der Colitis ulcerosa die Beurteilung des Schweregrades der Aktivität? (1 richtige Antwort)

- a) Harvey-Bradshaw-Index (HBI)
- b) Mayo-Score
- c) SES-CD
- d) CDAI

8. Eine 25-jährige Patientin mit Colitis ulcerosa seit fünf Jahren und Mesalazin als Erhaltungstherapie hat einen neuerlichen Schub. Die Prednisolon-Therapie von 1 mg/kg KG seit vier Wochen führte zu keiner Besserung der Beschwerden. Wie bezeichnet man den Schub/ Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa bei dieser Patientin? (1 richtige Antwort)

- a) steroidabhängiger Schub
- b) steroidrefraktärer Schub
- c) Remission
- d) immunmodulatorrefraktärer Schub

9. Welches, der angeführten therapeutischen Vorgehen, ist bei steroidrefraktärem Verlauf zu empfehlen, wenn die Patientin eine regelmäßige Infusion ablehnt? (1 richtige Antwort)

- a) Budesonid
- b) Infliximab
- c) Vedolizumab
- d) Golimumab

10. Welche Optionen für eine Erhaltungstherapie ergeben sich für diesen Patienten? (1 richtige Antwort)

- a) Prednisolon
- b) Mercaptopurin
- c) Anti-TNF-Blocker
- d) Budesonid

11. Welche Vorerkrankungen stellen unter Anti-TNF-Therapie kein Problem dar? (1 richtige Antwort)

- a) Herzinsuffizienz
- b) chronische Hepatitis B
- c) chronische Hepatitis C
- d) latente Tuberkulose

12. Welche Anti-TNF-Strategie spielt in der Therapie der Colitis ulcerosa keine Rolle? (1 richtige Antwort)

- a) Infliximab
- b) Adalimumab
- c) Etanercept
- d) Golimumab

13. Welche der nachstehenden Aussagen zum CED-assoziierten kolorektalen Karzinom sind richtig? (4 richtige Antworten)

- a) Das kolorektale Karzinom ist die häufigste Neoplasie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
- b) Krankheitsausdehnung, Krankheitsdauer und -aktivität, eine begleitende primär sklerosierende Cholangitis sowie eine positive Familienanamnese gelten als wichtige Risikofaktoren.
- c) Eine Vorsorgekoloskopie sollte bei langjähriger Colitis ulcerosa alle zehn Jahre durchgeführt werden.
- d) Im Falle einer bestätigten hochgradigen Dysplasie sollte eine Kolektomie durchgeführt werden.
- e) Eine dauerhafte mukosale Heilung durch medikamentöse Therapie führt zu einer Verringerung des Kolonkarzinomrisikos.

14. Welche der nachstehenden Aussagen zur Eisenmangelanämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind richtig? (2 richtige Antworten)

- a) Eine Anämie liegt vor, wenn der Hb-Wert unter 12 g/dl (Frauen) und 13 g/dl (Männer) liegt und Symptome einer Anämie bestehen.
- b) Zur Diagnose eines Eisenmangels sollte lediglich der Serum-Eisen Spiegel beim nüchternen Patienten bestimmt werden.
- c) Symptome eines Eisenmangels können u. a. Belastungsdyspnoe, Haarausfall, Mundwinkelrhagaden und das Restless-Legs-Syndrom sein.
- d) Eine Eisensubstitution sollte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen immer parenteral erfolgen.

15. Was ist die wahrscheinlichste Ursache für ein Sekundärversagen der Anti-TNF-Therapie bei einer Colitis ulcerosa? (1 richtige Antwort)

- a) virale Gastroenteritis
- b) Infektion mit Lamblien
- c) beruflicher Stress
- d) Diätfehler
- e) Antikörper gegen Infliximab

16. Welcher der folgenden nicht-invasiven Parameter kann im weiteren Verlauf das neuerliche Auftreten entzündlicher Schleimhautläsionen im Kolon am besten vorhersagen? (1 richtige Antwort)

- a) Stuhlfrequenz
- b) okkultes Blut im Stuhl
- c) Calprotectin im Stuhl
- d) CRP
- e) Blutbild (Hb-Abfall/Leukozytenanstieg)

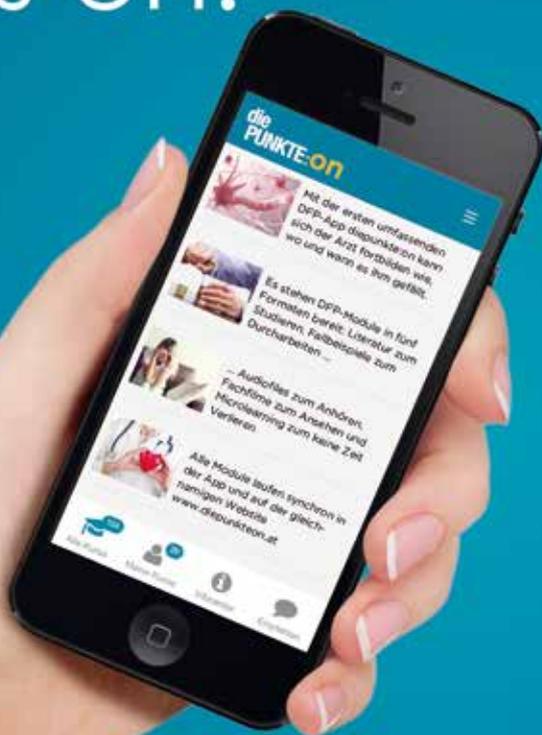
Hands on!

die PUNKTE:ON Ganz schön viel DFP

Die Fortbildungs-App für Smartphone und Tablet

- ✓ Mehr als 150 Kurse
- ✓ Mehr als 300 DFP-Punkte
- ✓ Mehr als praktisch

Download unter:
www.diePUNKTEon.at/app



FACHINFORMATION (Kurzfassung) Bezeichnung des Arzneimittels: Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Simponi 100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Ein mit 0,5 ml vorgefüllter Injektor enthält 50 mg Golimumab*. Simponi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Eine 0,5 ml Fertigspritze enthält 50 mg Golimumab*. Simponi 100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Jeder mit 1 ml vorgefüllte Injektor enthält 100 mg Golimumab*. Simponi 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Golimumab*. *Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder vorgefüllte Injektor enthält 20,5 mg Sorbitol pro 50-mg-Dosis. Jede Fertigspritze enthält 20,5 mg Sorbitol pro 50-mg-Dosis. Jeder vorgefüllte Injektor enthält 41 mg Sorbitol pro 100 mg-Dosis. Jede Fertigspritze enthält 41 mg Sorbitol pro 100 mg-Dosis. Liste der sonstigen Bestandteile: Sorbitol (E 420) L-Histidin L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat Polysorbat 80 Wasser für Injektionszwecke Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis (RA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur: • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Juvenile idiopathische Arthritis Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die auf eine vorübergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben. Simponi 100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Für Informationen zur Indikation polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis lesen Sie bitte die Fachinformation zu Simponi 50mg. Psoriasis-Arthritis (PsA) Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorübergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Axiale Spondyloarthritis Ankylosierende Spondylitis (AS) Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) Simponi ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht. Colitis ulcerosa (CU) Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder andere schwere Infektionen wie eine Sepsis und opportunistische Infektionen. Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden und diese nach der letzten Behandlung mit Golimumab über mindestens 6 Monate fortführen. Schwangerschaft Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren vor. Aufgrund der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Golimumab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schließen. Die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren wird nicht empfohlen; Golimumab darf in der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn dies eindeutig medizinisch indiziert ist. Golimumab ist plazentagängig. Nach der Behandlung mit einem TNF-blockierenden monoklonalen Antikörper während der Schwangerschaft wurde der Antikörper noch bis zu 6 Monaten im Serum der Säuglinge nachgewiesen, die von den behandelten Frauen geboren wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Golimumab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Golimumab-Injektion nicht zu empfehlen. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Golimumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Es wurde gezeigt, dass Golimumab bei Affen in die Muttermilch übergeht, und da Humanimmunglobuline in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Frauen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Golimumab nicht stillen. Fertilität Mit Golimumab sind keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt worden. Eine Fertilitätsstudie bei Mäusen, in der ein analoger Antikörper angewendet wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNFα selektiv hemmt, zeigte keine relevanten Wirkungen bezüglich der Fertilität. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Hemmer, ATC-Code: L04AB06 Inhaber der Zulassung: Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Niederlande Abgabe: NR, rezept- und apothekenpflichtig Stand der Information: Oktober 2016 Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

VERTRAUEN –
Monat für Monat^{1,2}



SIMPONI® – Ihre Wahl bei Colitis ulcerosa,
wenn konventionelle Therapie nicht weiter hilft¹

**Vertrauen durch kontinuierliches klinisches Ansprechen:
SIMPONI® ist der einzige TNFa-Inhibitor mit nachgewiesener
starker Wirkung bei einmal monatlicher Applikation.¹⁻⁴**



* Fachinformation SIMPONI®, Stand Juni 2016.

Referenzen: 1. Fachinformation SIMPONI® (Golimumab). 2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2014;146:96 – 109. Studiendesign: Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Colitis ulcerosa (MAYO Score 6 – 12, Endoskopie-Score von 2 oder höher) (n = 464), die eine der beiden Studien PURSUIT IV oder PURSUIT SC abgeschlossen hatten, konnten an der doppelblinden PURSUIT M Studie über 54 Wochen teilnehmen. Sie wurden randomisiert einer Behandlung mit Placebo oder Golimumab (50 oder 100 mg alle 4 Wochen) zugewiesen. Primärer Endpunkt war ein anhaltendes klinisches Ansprechen bis Woche 54. 3. Fachinformation HUMIRA® (Adalimumab). 4. Fachinformation REMICADE® (Infliximab).