

Colitis ulcerosa – aktuelles klinisches Management

Prof. Dr. med Sebastian Zeissig, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität (TU) Dresden
PD Dr. med. Bernd Bokemeyer, Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

VNR: 2760909008133330011 | Gültigkeitsdauer: 01.10.2018 – 01.10.2019



1. Einleitung

Die *Colitis ulcerosa* (CU) ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) mit unbekannter Ätiologie, die die betroffenen Patienten lebenslang begleitet und einen schubweisen, remittierenden oder chronisch-aktiven Verlauf zeigt. Die Erstdiagnose der CU erfolgt häufig im adoleszenten oder jungen Erwachsenenalter, wobei sich die Erkrankung aber auch erst in einer späteren Lebensphase manifestieren kann. Dabei sind Inzidenz und Prävalenz der CU – und CED im Allgemeinen – vor allem in westlich geprägten Kulturen und Regionen wie in Nordamerika, Europa und Australien erhöht. Laut eines systematischen Reviews zur Epidemiologie der CED erkranken in Europa im Jahr 1 – 58 Menschen pro 100.000 Einwohner neu (Inzidenz) an CU. Speziell in Europa wurde ein Nord-Süd-Gefälle bei CU-Erkrankungen beobachtet. So liegt in Nord-europa (Skandinavien, UK) die Inzidenz pro 100.000 Einwohner durchschnittlich bei > 7,71, während sie in Mitteleuropa (Deutschland, Frankreich) zwischen 3,10 – 4,97 und in Südeuropa (Spanien, Italien) zwischen 4,98 – 7,71 liegt [Ng et al. 2017].

Ein optimales Management der CU-Patienten ist sowohl bei der Induktion als auch beim Erhalt einer klinischen und endoskopischen Remission von Bedeutung. Für die Induktionstherapie bei einem akuten Schub und für die Erhaltungstherapie stehen verschiedene entzündungshemmende, immunsuppressive und immunmodulierende Medikamente zur Verfügung, die abhängig von individuellen Faktoren sowie der Krankheitsaktivität und Vortherapie gewählt werden.

2. Krankheitsverlauf der *Colitis ulcerosa*

Bei Patienten mit CU kann die Schleimhaut des Rektums und des Kolons in unterschiedlichem Ausmaß befallen sein. Je nach Lokalisation unterscheidet man (1) die Proktitis mit Befall des Rektums, (2) die Linksseitenkolitis mit Ausdehnung bis zur linken Flexur und (3) die ausgedehnte Kolitis/Pankolitis mit Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zum Zökum (Abbildung 1, Seite 2).

Bei der CU bietet der Mayo-Score eine klinisch praktikable Möglichkeit, die Krankheitsaktivität zu bestimmen. Die Einteilung in keine (Mayo 0), geringe (Mayo 1), moderate (Mayo 2) und schwere Krankheitsaktivität (Mayo 3) erfolgt dabei unter Einbezug der Stuhlfrequenz, der rektalen Blutungen, der endoskopisch bestimmten Inflammation sowie des Allgemeinzustandes des Patienten (Tabelle 1; [Schroeder et al. 1987], Seite 2).

Häufig verläuft die CU in Episoden mit Krankheitsaktivität und Phasen der Remission, wobei die Erkrankung über die Zeit auch einen progredienten Verlauf nehmen kann. So zeigte

eine populationsbasierte Studie (IBSEN-Studie), dass 28 % der Patienten mit Proktitis nach fünf Jahren eine Linksseitenkolitis oder eine Pankolitis entwickeln [Henriksen et al. 2006]. Es werden insgesamt vier verschiedene klinische Subtypen des Krankheitsverlaufs unterschieden (Abbildung 2, Seite 2). Typ 1 und Typ 4 zählen mit 55 % und 37 % zu den häufigsten Subtypen der CU. Schwerere Krankheitsverläufe wie Typ 2 und Typ 3 sind mit 1 % und 6 % eher selten [Solberg et al. 2009].

Generell sind die Intensität der Symptome, die Lokalisation der Entzündung, die Schubhäufigkeit sowie das Ansprechen auf verschiedene Medikationen bei der Wahl der optimalen Therapie zu berücksichtigen [Harbord et al. 2017, Kucharzik et al. 2018].

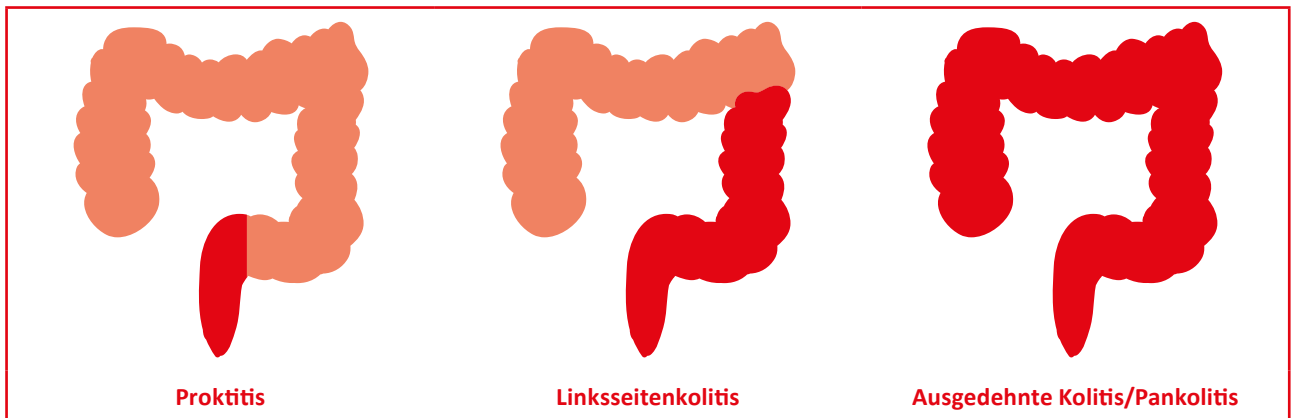


Abbildung 1: Lokalisation der *Colitis ulcerosa* (CU).

Tabelle 1: Mayo-Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität, modifiziert nach [Schroeder et al. 1987].

Mayo-Score	0	1	2	3
Stuhlfrequenz	Normal	1 – 2/Tag > normal	3 – 4/Tag > normal	5/Tag > normal
Rektale Blutungen	Keine	Blutstreifen im Stuhl	Deutliche Blutbeimengung im Stuhl	Meist blutiger Stuhl
Schleimhaut (endoskopische Untersuchung)	Normal	Leicht spröde Schleimhaut	Moderat spröde Schleimhaut	Spontane Blutungen
Allgemeine Bewertung des Arztes (Physician Global Assessment, PGA)	Normal	Geringe Erkrankung	Moderate Erkrankung	Schwere Erkrankung
Entzündungsstatus der Mukosa des Dickdarms				

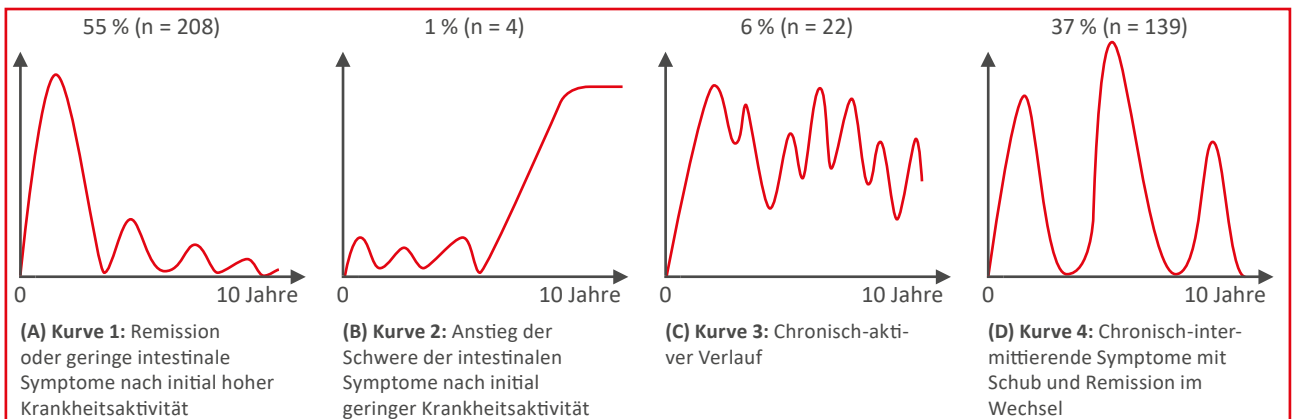


Abbildung 2: Klinische Subtypen des Krankheitsverlaufs der *Colitis ulcerosa* (CU) in einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, modifiziert nach [Solberg et al. 2009].

3. Klinisches Management der aktiven *Colitis ulcerosa*

Eine kausale Therapie der CU gibt es nicht. Somit sind die Therapieziele beim Management der CU das Erreichen und der Erhalt einer steroidfreien Remission mittels einer nebenwirkungsfreien/-armen Therapie sowie die Sicherung des psychosozialen Wohlbefindens der Patienten (Box 1).

Box 1: Wesentliche Therapieziele bei CU

- Steroidfreie klinische Remission der Erkrankung
- Nebenwirkungsfreie/-arme Therapie
- Sicherung des psychosozialen Wohlbefindens des Patienten

3.1 *Colitis Ulcerosa* mit geringer bis moderater Krankheitsaktivität

Gemäß den europäischen ECCO- (*European Crohn's and Colitis Organisation*) und der deutschen S3-Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) soll bei einer aktiven CU mit geringer bis moderater Krankheitsaktivität eine initiale Therapie mit Mesalazin (5-Aminosalizylsäure [5-ASA]) veranlasst werden. Viele CU-Patienten zeigen ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit 5-ASA. Die Dosierung und Art der Anwendung ist dabei abhängig von der Lokalisation der Entzündung sowie der Krankheitsaktivität. Die Therapieempfehlung bei einer Proktitis lautet: ≥ 1 g 5-ASA/Tag rektal vorzugsweise als Suppositorium. Bei der Linksseitenkolitis wird eine Kombinationstherapie aus ≥ 1 g 5-ASA/Tag in Form von Einläufen und Schäumen und oraler Gabe von 5-ASA in einer Dosierung von ≥ 3 g/Tag empfohlen. Die rektale Gabe von 5-ASA wird ggf. zusätzlich zur remissionserhaltenden oralen 5-ASA-Therapie bei Proktitis und Linksseitenkolitis empfohlen, wenn ein Ansprechen auf die Induktionstherapie mit 5-ASA bestand, und kann ggf. als Zweitlinientherapie zum Erhalt der Remission mit einer oralen 5-ASA-Therapie kombiniert werden [Harbord et al. 2017, Kucharzik et al. 2018].

CU-Patienten haben ein 2,4-fach erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken [Jess et al. 2012]. Es gibt mehrere Studien, die zeigen, dass eine 5-ASA-Therapie das kolorektale Karzinomrisiko senken kann [Velayos et al. 2006, Velayos et al. 2005]. Aus diesem Grund sollte CU-Patienten eine Langzeittherapie mit 5-ASA zusätzlich zur Karzinomprävention zumindest angeboten werden [Harbord et al. 2017, Kucharzik et al. 2018, Magro et al. 2017].

Zur Überwachung der klinischen und endoskopischen Remission wird ein regelmäßiges Monitoring empfohlen. Laborchemische Verlaufparameter wie der allgemeine Entzündungsmarker CRP (C-reaktives Protein) sowie der Neutrophilenmarker fäkales Calprotectin geben dabei Hinweise auf eine mögliche persistierende Entzündungsaktivität oder ein Rezidiv der Erkrankung [Kucharzik et al. 2018].

Daneben sollte zur Karzinomprophylaxe eine Überwachungskoloskopie gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur CU (DGVS 2018) ab dem sechsten bis achten Krankheitsjahr in verlaufsabhängigen Abständen und bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) ab Diagnosestellung jährlich erfolgen. Die Koloskopie sollte in Form einer Chromoendoskopie oder einer hochauflösenden Weißlichtendoskopie (HD-WLE) mit gezielten Biopsien aus suspekten Läsionen allerdings ohne die klassischen *Random*-Biopsien zum Ausschluss einer intraepithelialen Neoplasie (IEN) und eines kolorektalen Karzinoms durchgeführt werden (bei nicht HD-WLE allerdings mit zusätzlichen *Random*-Biopsien) [Kucharzik et al. 2018].

Bei einem akuten Schub mit geringer bis moderater Krankheitsaktivität unter einer 5-ASA-Therapie gibt es die Möglichkeit zur stufenweise remissionsinduzierenden Therapieeskalation. So kann eine Erhöhung der 5-ASA-Dosis oder eine Kombinationstherapie mit oral und rektal verabreichtem 5-ASA zu einer erneuten Remission führen. Bei weiterer Krankheitsaktivität kann darüber hinaus zusätzlich eine **topische oder orale Therapie mit Steroiden** (Prednisolon, Budesonid-MMX) erfolgen. Eine Therapie mit Steroiden ist jedoch nur zur Induktion der Remission geeignet und sollte nicht zur Remissionserhaltung verwendet werden [Kucharzik et al. 2018].

3.2 *Colitis ulcerosa* mit hoher Krankheitsaktivität

Bei einem akuten Schub mit hoher Krankheitsaktivität unter schon laufender 5-ASA-Therapie erfolgt die Induktionstherapie mit **oralen Glukokortikosteroiden** (ggf. auch iv-Steroide zur Induktion der Remission). Eine Hospitalisierung oder enge Anbindung an eine stationäre Einrichtung (auch mit konsiliarischer Kontrolle durch einen Chirurgen) sollte für den Fall einer Verschlechterung der Symptome gewährleistet sein. Parameter, um das Ansprechen einer Steroidtherapie zu bewerten, sind unter anderem die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Ultraschall- und Endoskopiebefund sowie CRP, Blutbild und fäkales Calprotectin. Eine Steroidtherapie ist aber nicht zur Erhaltung der dann erreichten Remission geeignet. Bei einem Ansprechen auf die Steroidtherapie sollte eine geeignete remissionserhaltende Therapie (z. B. 5-ASA, Thiopurine [Azathioprin {AZA}, 6-Mercaptopurin {6-MP}], Anti-TNF α -Antikörper [monoklonaler Antikörper gegen Tumornekrosefaktor α], Vedolizumab [Antikörper gegen Integrin- α 4 β 7]) (Tabelle 2, Seite 4) fortgeführt werden [Kucharzik et al. 2018].

Im Verlauf der Erkrankung kann es bei einem unzureichenden oder inkompletten Ansprechen auf die Steroid-Therapie zu einer chronischen Aktivität der Erkrankung kommen (Abbildung 3, Seite 7). Dabei wird ein steroidabhängiger und ein steroidrefraktärer Verlauf unterschieden (Box 2, Seite 4). Bei der **steroidabhängigen CU** werden Steroide zur Aufrechterhaltung der Remission oder rezidivierend zur Kontrolle der Krankheitsaktivität benötigt. Ein steroidabhängiger Verlauf ist

Box 2: Definition steroidabhängige und -refraktäre CU

Steroidabhängige CU:

- Rekurrenzierende Krankheitsaktivität bei Steroidreduktion unter ein Prednisolon-Äquivalent von 10 mg/Tag (oder Budesonid unter 3 mg/Tag) innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Steroidtherapie
- Rezidiv innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie

Steroidrefraktäre CU:

- Krankheitsaktivität trotz täglicher Gabe von bis zu 1,0 mg/kg KG Prednisolon über einen Zeitraum von vier Wochen

demnach bei Patienten mit (1) rekurrenzierender Krankheitsaktivität bei Steroidreduktion unter einem Prednisolon-Äquivalent von 10 mg/Tag (oder Budesonid unter 3 mg/Tag) innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Steroidtherapie oder (2) bei Patienten mit Rezidiv innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie gegeben. Bei der **steroidrefraktären CU** hingegen reagiert die Krankheitsaktivität nicht

ausreichend auf die Gabe von Steroiden. Gemäß ECCO-Leitlinien spricht man von einer steroidrefraktären CU, wenn die Krankheitsaktivität trotz täglicher Gabe von bis zu 1,0 mg/kg KG Prednisolon über einen Zeitraum von vier Wochen bestehen bleibt [Gomollon et al. 2017].

Für das weitere klinische Management der chronisch-aktiven CU (steroidrefraktäre und steroidabhängige Verläufe) stehen verschiedene immunsuppressive und immunmodulierende Medikamente zur Induktions- und Erhaltungstherapie zur Verfügung (Tabelle 2). Da die Patienten durch die immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, ist für das Management der CU der Infektions- und Impfstatus der Patienten vor und während der Therapie von besonderer Bedeutung. Daher sollten CU-Patienten schon bei der Erstdiagnose, jedoch spätestens vor Beginn einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapie ein Screening erhalten. Der Status folgender Infektionen sollte dabei geprüft werden: humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus, Herpes-Viren (Epstein-Barr-Virus) und *Mycobacterium tuberculosis*. Ebenfalls sollte der Impfstatus möglichst vor einer weitergehenden Therapie überprüft und aufgefrischt werden, da nach Beginn

Tabelle 2: Immunsuppressive und immunmodulierende Medikamente zur Therapie der chronisch-aktiven *Colitis ulcerosa* (CU); modifiziert nach [ECCO e-Guide 2016, Fachinformation 2018a, Fachinformation 2018b, Fachinformation 2018c, Fachinformation 2018d, Harbord et al. 2017, Kucharzik et al. 2018].

Wirkstoff	Wirkung	Indikation	Dosierung, Darreichungsform	Wirkeintritt	Therapieform
Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP)	Interferenz mit DNA- und RNA-Synthese	Steroidabhängige CU, Versagen der alleinigen oralen und rektalen 5-ASA-Therapie	AZA: 2 – 2,5 mg/kg KG/Tag, oral 6-MP: 1 – 1,5 mg/kg KG/Tag	8 – 12 Wochen	Erhaltungstherapie
Vedolizumab	Monoklonaler Antikörper gegen Integrin- $\alpha 4\beta 7$	Steroidabhängige CU, Versagen der alleinigen oralen und rektalen 5-ASA-Therapie	300 mg/kg KG, intravenös, Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen	Einige Wochen	Induktions-/ Erhaltungstherapie
Infliximab, Adalimumab, Golimumab	Monoklonaler Antikörper gegen Tumornekrosefaktor α	Steroidabhängige und steroidrefraktäre CU, Versagen der alleinigen oralen und rektalen 5-ASA-Therapie (S3- und ECCO-Leitlinie), Versagen nach AZA-/6-MP-Therapie (Fachinformation)	Infliximab: 5 mg/kg KG, intravenös, Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen Adalimumab: Woche 0: 160 mg, 2/80 mg, dann alle 2 Wochen/40 mg; subkutan Golimumab: Woche 0/200 mg, Woche 2/100 mg, dann ab Woche 4: > 80 kg KG 100 mg alle 4 Wochen/subkutan; bei < 80 kg KG 50 mg alle 4 Wochen subkutan.	Tage – einige Wochen	Induktions-/ Erhaltungstherapie
Ciclosporin A (CsA), Tacrolimus (Tac)	Calcineurin-Inhibitor	Steroidrefraktäre CU mit hoher Krankheitsaktivität	CsA: 2 mg/kg KG/Tag, intravenös, später oral fortgesetzt; Zielspiegel: 150 – 400 ng/ml Tac: 0,05 mg/kg KG/Tag, oral; aufgeteilt in zwei Dosen Ziel-Talspiegel: 4 – 15 ng/ml	Tage	Induktionstherapie

einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapie eine Impfung mit Lebendimpfstoff kontraindiziert und die Impfung mit Totimpfstoffen weniger effektiv ist [Kucharzik et al. 2018, Rahier et al. 2009].

Bei einem weiteren fehlenden Ansprechen auf die Therapie steht die Proktokolektomie als mögliche Therapiealternative zur Verfügung [Harbord et al. 2017]. Die Proktokolektomie ist immer auch bei anderen Komplikationen in Abhängigkeit vom Verlauf (medikamentös nicht beherrschbarer fulminanter Schub, hochgradige intraepitheliale Neoplasie, Kolitis-Karzinom) zu diskutieren.

4. Klinisches Management der chronisch-aktiven *Colitis ulcerosa*

Bei einer chronisch-aktiven CU mit steroidabhängigem oder steroidrefraktärem Verlauf erfolgt ein Therapiewechsel zur immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapie (Abbildung 3, Seite 7). Die Wahl der Induktions- und Erhaltungstherapie ist abhängig von der Medikation, unter der ein Therapieversagen (Krankheitsaktivität) auftritt. Es werden dabei folgende Vortherapien unterschieden: (1) 5-ASA-Therapie + Steroide (nur vorübergehend), (2) AZA/6-MP-Therapie, (3) Anti-TNF α -Antikörper-Therapie, (4) Vedolizumab-Therapie [Harbord et al. 2017, Kucharzik et al. 2018, Magro et al. 2017]. Nach erfolgreicher Induktionstherapie stehen für die Erhaltungstherapie die Wirkstoffe AZA/6-MP, Anti-TNF α -Antikörper und Vedolizumab zur Verfügung (Tabelle 2).

4.1 Steroidrefraktäre und -abhängige Verläufe

Bei einer chronisch-aktiven CU mit steroidabhängigen oder steroidrefraktärem Verlauf sollte ein Therapiewechsel durchgeführt werden.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei AZA-naiven Patienten mit einer steroidabhängigen CU eine Therapie mit **AZA/6-MP, Anti-TNF α -Antikörpern oder Vedolizumab** zur Induktion und zum Erhalt der klinischen und endoskopischen Remission. Da Vergleichsstudien zu den entsprechenden Therapien fehlen, kann keine generelle Gewichtung für die eine oder andere Therapie gegeben werden. Faktoren, die die Wahl der Therapie beeinflussen, sind die Aktivität der Erkrankung, das Alter, Komorbiditäten, potenzielle Nebenwirkungen, der klinische

Handlungsdruck, die Kosten der Therapie sowie der Patientenwunsch [Kucharzik et al. 2018].

Mehrere Studien zeigen, dass AZA/6-MP erfolgreich als Langzeittherapie zum Erhalt der Remission bei CU-Patienten eingesetzt werden kann [Timmer et al. 2016]. Dabei ist eine Therapie mit AZA bei Patienten mit steroidabhängiger CU im Vergleich zu 5-ASA vor allem im Erreichen der Remission überlegen [Arizzone et al. 2006]. Zu beachten ist jedoch, dass aufgrund potenzieller Nebenwirkungen der AZA/6-MP-Langzeittherapie ein spezifisches Monitoring der Patienten nötig ist (Box 3).

Bei Patienten mit einem steroidrefraktären Verlauf der CU empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie einen Therapiewechsel zu Anti-TNF α -Antikörpern, vorzugsweise zu Infliximab (IFX) (allerdings IFX vorzugsweise in Kombination mit AZA/6-MP), oder eine Therapie mit CsA/Tac (Induktionstherapie). Bei einem Ansprechen auf eine Anti-TNF α -Antikörper-Induktionstherapie sollte diese auch als Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Zu beachten ist, dass nach erfolgreicher Induktionstherapie mit CsA/Tac eine Erhaltungstherapie mit AZA/6-MP oder Vedolizumab angeschlossen werden kann [Kucharzik et al. 2018].

4.2 Krankheitsaktivität unter AZA/6-MP-Therapie

Bei CU-Patienten mit einer persistierenden Krankheitsaktivität unter einer Therapie mit AZA/6-MP kann ein Wechsel der Medikation indiziert sein, jedoch sollte zuvor der Grund für das Versagen der Therapie geklärt werden (Box 4, Seite 6). So kann

Box 3: AZA/6-MP-Monitoring

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung und der möglichen kurzfristigen und langfristigen Nebenwirkungen (z. B. Knochenmarktoxizität, Leberwerterhöhungen, erhöhtes Malignitätsrisiko [*Non-Melanoma Skin Cancer* {NMSC}, Lymphome], erhöhtes Infektionsrisiko) sollten sich CU-Patienten mit einer AZA/6-MP-Therapie einem regelmäßigen Monitoring unterziehen. Folgende Punkte sind besonders zu beachten [ECCO e-Guide 2016]:

- Regelmäßige laborchemische Analyse (Überprüfung der Leber- und Lipasewerte, Blutbild)
- Erkennung opportunistischer Infektionen
- Hautärztliche Kontrolle wegen erhöhtem Risiko eines NMSC
- Kontrolle bezüglich der Entwicklung von Lymphomen im Langzeitverlauf
- Cave: Durch eine Allopurinol-Therapie wird der aktive Wirkstoff von AZA/6-MP verlangsamt metabolisiert
⇒ Empfehlungen zur Therapieoptimierung der AZA-Therapie mit Allopurinol sind vorhanden (Durchführung nur in Ausnahmefällen durch CED-Experten unter engmaschiger Kontrolle)

Box 4: Differenzialdiagnose bei unzureichendem Therapieansprechen

Bei unzureichendem Therapieansprechen sollten vor Therapiewechsel folgende Punkte geklärt werden:

- Sind Infektionen ausgeschlossen (u. a. *Clostridium difficile*, CMV)?
- Ist die Therapieadhärenz gesichert (z. B. Bestimmung von 6-TGN bei Azathioprin)?
- Liegen post-entzündliche Erkrankungsmanifestationen vor (z. B. Stenosen), die einer chirurgischen oder endoskopischen Intervention bedürfen?
- Ist die Medikamentendosierung ausreichend (z. B. AZA 2,0 – 2,5 mg/kg KG und 5-ASA > 3 g/Tag)?
- Sind die Serumspiegel der Biologika ausreichend hoch?
- Liegt eine Bildung von ADA gegen Anti-TNF α -Antikörper vor?

beispielsweise eine Infektion mit *Clostridium difficile* oder mit dem Cytomegalovirus (CMV) den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen. Daher sollte vor einem Therapiewechsel – vor allem bei einem refraktären Verlauf sowie bei einem Schub mit hoher Krankheitsaktivität – solche Superinfektionen durch eine mikrobiologische Stuhluntersuchung und ggf. zusätzlich durch eine endoskopische Kontrolle mit histologischer Kontrolle und/oder PCR-basiertem CMV-Nachweis ausgeschlossen werden [Kucharzik et al. 2018, Magro et al. 2017, Saidel-Odes et al. 2011]. Bei einem Therapieversagen sollte auch immer an mögliche Probleme mit der Therapieadhärenz gedacht und ggf. abgeklärt werden: z. B. 6-Thioguaninnukleotid [6-TGN] bei Azathioprin oder Spiegelbestimmung der therapeutischen Antikörper und Anti-Drug-Antibodies (ADA, Antikörper gegen verwendete monoklonale Antikörper) bei Infliximab und Adalimumab [Kucharzik et al. 2018].

Liegt jedoch eine chronische Aktivität bei AZA/6-MP-refraktärem Verlauf vor, können CU-Patienten nach Leitlinienempfehlung mit Anti-TNF α -Antikörpern oder Vedolizumab therapiert werden.

Anti-TNF α -Antikörper- und Vedolizumab-Therapien zeigen in diesem Fall im indirekten Vergleich eine vergleichbare Wirksamkeit [Bonovas et al. 2018, Cholapranee et al. 2017, Singh et al. 2018]. Die Behandlungsstrategie sollte daher durch eine individuelle Einschätzung des Arztes im Hinblick auf die Ausprägung der Symptome, die Höhe der Krankheitsaktivität mit der Dringlichkeit der Intervention, den Patientenwunsch und individuelle Patienten Aspekte (Alter, Begleiterkrankungen, Kinderwunsch) gewählt werden. So bietet sich eine Anti-TNF α -Antikörper-Therapie bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität an, die einen schnellen Wirkeintritt benötigen, sowie bei Patienten mit extraintestinalen Manifestationen [Harbord et al. 2016, Kucharzik et al. 2018]. Die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Anti-TNF α -Antikörpern während der Schwangerschaft und Stillzeit zeigt, dass die Therapie mit Anti-TNF α -Antikörpern hier relativ risikoarm ist. Anti-TNF α -Antikörper können somit auch bei Patientinnen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft eingesetzt werden [Gisbert und Chaparro 2013, van der Woude et al. 2015]. Sowohl Infliximab als auch Adalimumab können jedoch die Plazenta-Schranke

überwinden, sodass die Leitlinie einen Behandlungsstopp in Schwangerschaftswoche 24 – 26 vorschlägt. Eine Weiterbehandlung im dritten Schwangerschaftstrimester ist möglich, sollte jedoch gut begründet sein, da diese mit relevanten Antikörper-Spiegeln im Kind verbunden ist und eine erhöhte Infektionsrate im ersten Lebensjahr der Kinder gezeigt werden konnte [Mahadevan et al. 2012, van der Woude et al. 2015]. Argumente für Vedolizumab können seine langanhaltende Wirksamkeit und sein günstiges Sicherheitsprofil sein. So zeigen aktuelle Daten, dass unter Patienten (mit verfügbaren Daten zum Zeitpunkt der Analyse), die durch eine Vedolizumab-Therapie in eine Remission kamen, nach zwei Jahren noch 88 % und nach drei Jahren noch 96 % weiter in Remission waren [Loftus et al. 2017]. Außerdem zeigten sich in einem aktuellen systematischen Review zur Sicherheit von Vedolizumab unerwünschte Nebenwirkungen, mit Ausnahme von *Clostridium difficile*-Infektionen, mit denen der Placebo-Kohorte vergleichbar [Bye et al. 2017]. Bezüglich der Therapie mit Vedolizumab während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen allerdings nur begrenzt Daten vor. Tierexperimentelle Studien gaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung oder eine Wirkung auf die prä- oder postnatale Entwicklung. Solange nicht neuere Sicherheitsdaten vorliegen, sollte eine Anwendung während der Schwangerschaft nur im Einzelfall als individuelle Therapieentscheidung erfolgen. Da Vedolizumab in die Muttermilch übergeht, wird unter einer Vedolizumab-Therapie eine Unterbrechung des Stillens empfohlen [Fachinformation 2018d].

4.3 Krankheitsaktivität unter Biologika-Therapie (Vedolizumab, Anti-TNF α -Antikörper)

Bei CU-Patienten mit einem primären Ansprechen und dann einer auftretenden, weiter bestehenden entzündlichen Aktivität trotz einer weiteren Biologika-Therapie sollten zu allererst mittels Differenzialdiagnose die Gründe für den Wirkverlust (sekundäres Therapieversagen) geklärt werden (Box 4).

Die Serumkonzentrationen insbesondere von Anti-TNF α -Antikörpern, aber nach einigen Arbeiten auch von Vedolizumab, korrelieren in verschiedenen Untersuchungen relativ gut mit der klinischen Wirksamkeit, wobei Vedolizumab nur eine sehr geringe Immunogenität ohne wesentlichen Einfluss auf ein

sekundäres Therapieversagen hat [Marits et al. 2014, Mazor et al. 2014, Ungar et al. 2018]. So sollten bei Therapieversagen die Talspiegel der Anti-TNF α -Antikörper bestimmt werden und bei niedrigen Talspiegeln das Auftreten von ADA überprüft werden (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) [Kucharzik et al. 2018].

Optimierung der Vedolizumab-Therapie

Eine klinische Studie (GEMINI 1) zeigte, dass nach einer Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie im vier- oder achtwöchigen Rhythmus im Vergleich zu Placebo nach 52 Wochen zu einer signifikant höheren Rate eines Remissionserhaltes führt (Placebo/vier Wochen/acht Wochen; GEMINI 1: 15,9%/44,8%/41,8%) [Feagan et al. 2013]. Bei Nachlassen des Ansprechens erwies sich eine Intervallverkürzung der Therapie auf vier Wochen als vorteilhaft in Bezug auf den Remissionserhalt [Loftus et al. 2017].

Optimierung der Anti-TNF α -Antikörper-Therapie

Drug-Level und ADA-Status (TDM) können wichtige Parameter bei der Optimierung der Anti-TNF α -Antikörper-Therapie sein. Dabei werden folgende Optimierungsstrategien unterschieden:

- Nicht nachweisbare/erniedrigte Anti-TNF α -Antikörper-Talspiegel, aber keine ADA: Dosiserhöhung oder Intervallverkürzung der Anti-TNF α -Antikörper-Therapie
- Nicht nachweisbare Anti-TNF α -Antikörper-Talspiegel und hohe ADA-Spiegel: Therapiewechsel innerhalb der Anti-TNF α -Antikörper-Klasse im Falle eines vorangegangenen primären Ansprechens auf die Therapie

- Ausreichend hohe Anti-TNF α -Antikörper bei fehlender Wirkung: Therapiewechsel, idealerweise in eine andere Therapieklasse
- Auch sollte bei einem primären Wirkversagen der Anti-TNF α -Antikörper-Therapie eher ein Wechsel in eine andere Therapieklasse (z. B. Vedolizumab) statt einem Wechsel innerhalb der Anti-TNF α -Antikörper-Klasse in Erwägung gezogen werden. Bei einem guten Initialansprechen auf die Anti-TNF α -Antikörper-Therapie und sekundärem Wirkverlust oder Immunogenität kann hingegen eher der Wechsel innerhalb der Anti-TNF α -Antikörper-Klasse erfolgen [Kucharzik et al. 2018].

Bei einer Persistenz der entzündlichen Aktivität trotz einer Optimierung der Biologika-Therapie kann evtl. eine vorübergehende Therapie mit Ciclosporin A oder Tacrolimus als Alternative in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich ist seit August 2018 der Jak-Kinase-Hemmer Tofacitinib auch in Deutschland zur Therapie von moderater bis schwerer CU nach Versagen vorheriger immunsuppressiver und immunmodulierender Therapien zugelassen und steht als weitere Therapieoption zur Verfügung [EMA 2018]. Bei weiterhin anhaltender entzündlichen Aktivität sollte auch eine Proktokolektomie in Erwägung gezogen und mit dem Patienten und dem Chirurgen gemeinsam als Option diskutiert werden [Kucharzik et al. 2018].

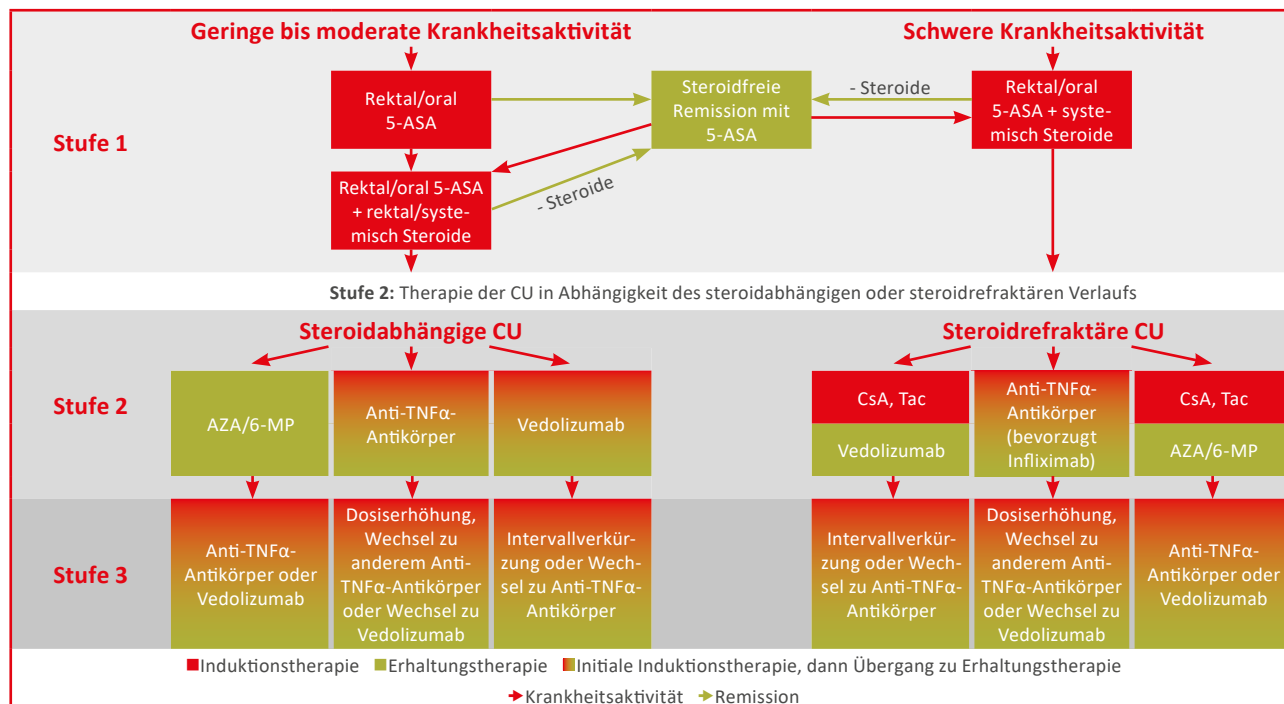


Abbildung 3: Therapiestufen der *Colitis ulcerosa* (CU); modifiziert nach [Harbord et al. 2017, Kucharzik et al. 2018].

5. Klinisches Management der Erkrankung bei besonderen Patientengruppen

5.1 Pädiatrische Patienten

Pädiatrische Patienten weisen im Vergleich zu Erwachsenen meist einen ausgedehnteren Befall (Pankolitis) und aggressiveren Verlauf der Erkrankung auf. So wird bei 82 % der pädiatrischen Patienten eine Pankolitis bereits bei Erstdiagnose nachgewiesen, wohingegen dies nur bei 48 % der Erwachsenen der Fall ist. Auch zeigen pädiatrische Patienten meist ein schlechtes Therapieansprechen und 35 % der Kinder mit CU benötigen bereits zwölf Monate nach Erstdiagnose eine immunmodulierende Therapie [Van Limbergen et al. 2008]. Aufgrund fehlender Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener CU-Therapien bei Kindern werden viele der Therapien bei Kindern off-label verabreicht. Die ECCO und die European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) haben hierzu eine gemeinsame Leitlinie formuliert [Turner et al. 2012]. Auch wenn der medikamentöse Therapiealgorithmus sich nicht wesentlich vom erwachsenen CU-Patienten unterscheidet, müssen zusätzlich spezifische Aspekte des Managements bei Kindern besonders beachtet werden. So müssen der Ernährungszustand, das Wachstum, die Knochenmasse und der Eintritt in die Pubertät regelmäßig überprüft werden. Bei Ernährungsmangelzuständen sollte eine diätische Supplementierung erfolgen, um den Mangel zu beseitigen [Turner et al. 2012].

Auch liegen bei Erstmanifestation einer CU im Kindesalter häufiger als bei Erwachsenen monogene Erkrankungsformen vor. Diese zeigen typischerweise einen schweren Verlauf und ein ungenügendes Ansprechen auf immunmodulatorische und biologische Therapien. Aufgrund des monogenen Ursprungs der Erkrankung (Gendefekt) kann jedoch zumindest ein Teil der Patienten individualisiert behandelt werden. Wichtig ist dabei, dass die Unterscheidung zwischen einer „konventionellen“ CU und einer monogenen Erkrankung klinisch häufig nicht möglich ist. Entsprechend ist insbesondere bei Erstmanifestation einer CU in den ersten Lebensjahren oder bei einer familiären Häufung der Erkrankung eine Untersuchung auf entsprechende Gendefekte (Sequenzierung) zu empfehlen [Uhlig 2013, Uhlig et al. 2014]. Diese Untersuchung ist Kassenleistung und kann beispielsweise über einen Service des Dreiländerverbundes IBD-DACH (www.ibd-dach.com) erfolgen.

5.2 Ältere Patienten

Langjährige CU-Patienten höheren Alters, aber auch CU-Patienten mit später Erstdiagnose bedürfen eines spezifischen Managements. Dabei sollten verschiedene Faktoren beachtet werden. Insbesondere reduzieren und beeinflussen Komorbiditäten und Wechselwirkungen zwischen Medikamenten die therapeutischen Optionen [Butter et al. 2018].

Eine Therapie mit 5-ASA wird von älteren Patienten meist gut toleriert und auch die kurzfristige Gabe von Steroiden ist bei diesen Patienten möglich. Auch eine immunsuppressive

Therapie mit AZA kann für ältere Patienten relativ gut verträglich sein [Butter et al. 2018]. Jedoch sollte das erhöhte Risiko dieser Patientengruppe für Lymphome bedacht werden [Afif et al. 2013]. Eine Therapie mit Anti-TNF α -Antikörpern kann ebenfalls bei älteren Patienten durchgeführt werden [Butter et al. 2018]. Der Therapieerfolg nimmt allerdings mit steigendem Alter ab [Lobaton et al. 2015]. Auch leiden ältere CU-Patienten mit einer Anti-TNF α -Antikörper-Therapie häufiger unter schweren Infektionen und haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [Cottone et al. 2011]. Das Sicherheitsprofil von Vedolizumab ist dahingegen für Erwachsene (18–65 Jahre) und ältere Patienten (>65 Jahre) mit Placebo vergleichbar. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen und Nebenwirkungen, die einer Hospitalisierung bedürfen, ist bei älteren Patienten (≥ 55 Jahren) unter einer Vedolizumab-Therapie im Vergleich zur jüngeren Studienpopulation am niedrigsten [Yajnik et al. 2017]. Gerade bei älteren Patienten müssen potenzielle Nebenwirkungen gegen den möglichen Therapieerfolg, aber auch unter Kenntnis der Lebenserwartung abgewogen werden. Der Darm-spezifische Wirkmechanismus und das Sicherheitsprofil von Vedolizumab im Vergleich zu Anti-TNF α -Antikörpern können hier auch eine zu bevorzugende Therapieoption darstellen [Lukin et al. 2018, Pouillon et al. 2018].

5.3 Patienten mit extraintestinalen Manifestationen (EIM)

Extraintestinale Manifestationen der CED treten je nach Populationsstudie bei etwa 20–40 % der Patienten häufig eher aktivitätsassoziiert auf und können bereits vor der Erstdiagnose vorhanden sein [Lakatos et al. 2003, Vavricka et al. 2011, Zippi et al. 2014]. EIM können unter anderem an den Augen, Gelenken und der Haut auftreten.

Patienten mit einer okulären Manifestation, die das Sehvermögen beeinträchtigen, wie Episkleritis, Skleritis oder Uveitis, sollten gemeinsam mit einem Augenarzt behandelt werden. Eine Episkleritis heilt meist von alleine aus und kann ggf. mit topischen oder systemischen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) – diese werden jedoch als Auslöser für einen Schub der CED diskutiert [Klein und Eliakim 2010] – oder topischen Steroiden behandelt werden. Eine Skleritis oder Uveitis hingegen wird mit topischen oder systemischen Steroiden, immunsuppressiver Therapie oder Anti-TNF α -Antikörpern therapiert [Harbord et al. 2016].

Manche Patienten leiden auch an peripheren Arthralgien als EIM, die teils auch erfolgreich mit Sulfasalazin (SASP) statt 5-ASA behandelt werden können, da im SASP (Cave: unter SASP reversible Oligospermie!) auch eine antirheumatische Komponente neben 5-ASA enthalten ist, die aber auch mehr Nebenwirkungen verursachen kann [Bokemeyer und Lakomek 2018]. Bei einer enteropathischen Spondylarthropathie sollte eine entsprechende Therapie gemeinsam mit einem Rheumato-

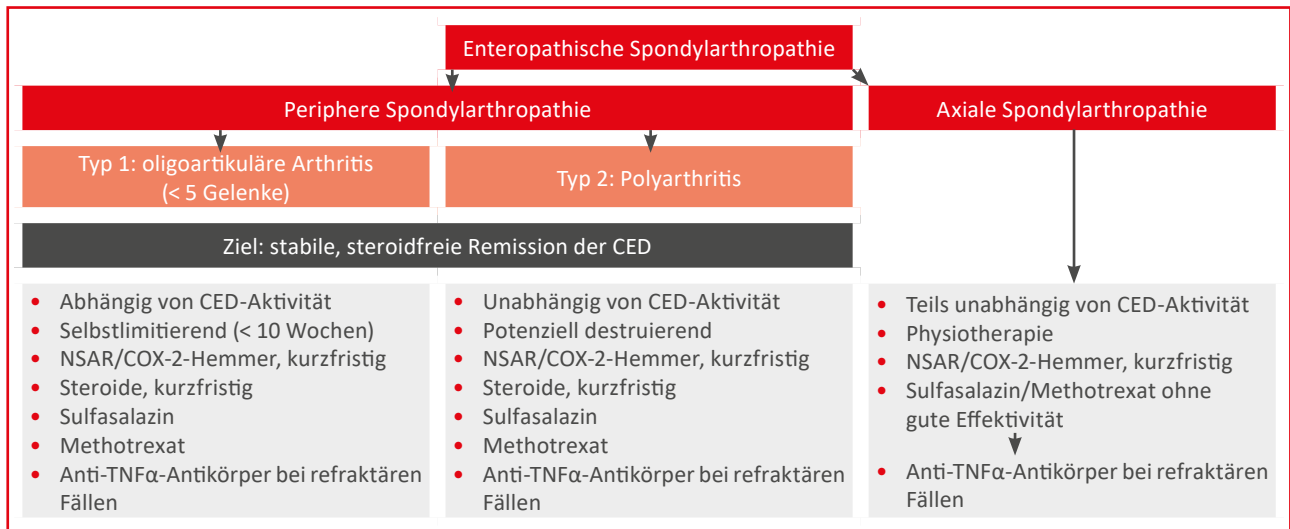


Abbildung. 4: Therapie der enteropathischen Spondylarthropathie; modifiziert nach [Bokemeyer und Lakomek 2018].

logen abgestimmt werden. Eine kurzfristige initiale Therapie mit NSAR (ggf. durch Cyclooxygenase-2-[COX2]-Hemmer ersetzen, da NSAR eventuell schubauslösend bei CED sein können [Klein und Eliakim 2010]) und Physiotherapie kann in diesem Falle erfolgreich sein. Als Langzeittherapie wird jedoch häufig eine Anti-TNF α -Antikörper-Therapie notwendig sein [Harbord et al. 2016]. Ein möglicher Therapiealgorithmus ist in Abbildung 4 zusammengefasst [Bokemeyer und Lakomek 2018].

Zu den typischen Manifestationen der Erkrankung an der Haut gehören das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung, z. B. mit systemischen Steroiden oder Anti-TNF α -Antikörpern [Harbord et al. 2016].

5.4 Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko

CU-Patienten, die eine immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie erhalten, haben ein erhöhtes Infektionsrisiko und benötigen ein mikrobiologisches Screening sowie eine regelmäßige Kontrolle und Auffrischung des Impfstatus (siehe Kapitel 3). Dies ist in besonderem Maße für ältere CU-Pa-

tienten (sind Infekt-anfälliger) und CU-Patienten bestimmter Herkunftsländer (Risiko latenter Tuberkulose) von Bedeutung [Rahier et al. 2009]. Auch CU-Patienten, die häufig in weniger entwickelte Länder reisen, sind zusätzlich gefährdet. Durch eine immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie können endemisch-infektiöse Erkrankungen bei CU-Patienten einen schwereren Verlauf nehmen. Auch können reisebedingte gastrointestinale Infektionen neue Schübe und eine Verschlimmerung der Symptome hervorrufen. Darüber hinaus muss bei nötigen Reiseimpfungen bedacht werden, dass Patienten mit immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapie nur Totimpfstoffe und keine Lebendimpfstoffe erhalten dürfen [Rahier et al. 2009]. Auch bei der Auswahl der medikamentösen Therapie der CU sollte das individuelle Infektionsrisiko berücksichtigt werden. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei Anti-TNF α -Antikörpern bei älteren Patienten (> 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten eine deutlich höhere Rate von schweren Infektionen auftritt, während Vedolizumab in dieser Patientengruppe möglicherweise ein besseres Sicherheitsprofil aufweist [Cottone et al. 2011, Yajnik et al. 2017].

6. Fazit

Die CU ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die eines lebenslangen klinischen Managements bedarf. Ziel einer medikamentösen Therapie ist der Erhalt der steroidfreien Remission in Verbindung mit einer normalen Lebensqualität. Durch die unterschiedlichen Krankheitsverläufe sowie das vielfältige Patientenprofil ist das Abstimmen der Therapie auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten besonders wichtig für ein erfolgreiches Therapiemanagement. So benötigen Erwachsene teilweise eine andere Therapie als Kinder oder ältere Menschen. Aber auch Faktoren wie Kinderwunsch, EIM und ein erhöhtes Infektionsrisiko sind beim klinischen Management der CU zu beachten. Aus diesem Grund spielt bei der Wahl der optimalen Therapie das Wissen wie auch die Erfahrung des behandelnden Arztes eine große Rolle. Insgesamt stehen je nach Verlauf bzw. Therapieansprechen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die individuell auf den Patienten abgestimmt werden können. Als wirksame Therapie der CU zum Erhalt der medikamentös induzierten Remission haben sich 5-ASA, AZA/6-MP, Anti-TNF α -Antikörper und Vedolizumab gut bewährt.

Literatur unter: http://cme.medlearning.de/takeda/colitis_ulcerosa/index.htm

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie nur jeweils eine Antwort an.

1. Welche Antwort zur Epidemiologie der CU ist falsch?
 - a. Die Erstdiagnose der CU erfolgt häufig im adoleszenten oder jungen Erwachsenenalter.
 - b. Die Erkrankung kann sich auch erst in einer späteren Lebensphase manifestieren.
 - c. Inzidenz und Prävalenz der CU sind vor allem in westlich geprägten Kulturen erhöht.
 - d. Die Inzidenz liegt in Europa bei 1 – 58 Menschen pro 100.000 Einwohner.
 - e. Die Häufigkeit der Erkrankung ist im Süden gegenüber dem Norden von Europa erhöht.

2. Welcher Parameter wird nicht zur Bestimmung der Krankheitsaktivität durch den Mayo-Score verwendet?
 - a. Stuhlfrequenz
 - b. Rektale Blutungen
 - c. Bestimmung des fäkalen Calprotectins
 - d. Schleimhaut (endoskopische Untersuchung)
 - e. Allgemeine Bewertung des Arztes (*Physician Global Assessment, PGA*)

3. Welche Aussage zum Therapiemanagement bei aktiver CU mit geringer bis moderater Krankheitsaktivität ist gemäß der europäischen ECCO- und deutschen S3-Leitlinie richtig?
 - a. Eine initiale Induktionstherapie sollte niemals mit 5-ASA erfolgen.
 - b. Eine Linksseitenkolitis sollte mit ≥ 15 g 5-ASA/Tag vorzugsweise als Suppositorium behandelt werden.
 - c. Eine 5-ASA-Therapie bietet sich zum Erhalt der Remission und zur Karzinomprävention an.
 - d. Bei weiterer Krankheitsaktivität unter 5-ASA sollte zusätzlich eine topische oder orale Langzeittherapie mit Steroiden erfolgen.
 - e. Die Überwachungskoloskopie wird vor allem zur Kontrolle der Therapieaktivität verwendet.

4. Welcher Wirkstoff wird für den Remissionserhalt nicht empfohlen?
 - a. AZA
 - b. Steroide
 - c. Vedolizumab
 - d. Anti-TNF α -Antikörper
 - e. 6-MP

5. Ein steroidabhängiger Verlauf besteht bei rekurrerender Krankheitsaktivität...
 - a. innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Steroidtherapie.
 - b. innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie.
 - c. innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie.
 - d. innerhalb von einem Jahr nach Beendigung der Steroidtherapie.
 - e. innerhalb von zehn Jahren nach Beendigung der Steroidtherapie.

6. Welche Punkte sind für das regelmäßige AZA/6-MP-Monitoring nicht relevant?
 - a. Regelmäßige laborchemische Analyse (Überprüfung der Leber- und Lipasewerte, Blutbild)
 - b. Erkennung opportunistischer Infektionen
 - c. Hautärztliche Kontrolle wegen erhöhtem Risiko eines Nicht-Melanom-Hautkrebs
 - d. Kontrolle bezüglich der Entwicklung von Lymphomen im Langzeitverlauf
 - e. Chromoendoskopie

7. **Welches Kriterium ist für die Differenzialdiagnose bei unzureichendem Therapieansprechen nicht relevant?**
- Infektionen (u. a. *Clostridium difficile*, Cytomegalovirus)
 - Impfstatus des Patienten
 - Post-entzündliche Erkrankungsmanifestationen (z. B. Stenosen)
 - Therapieadhärenz und Medikamentendosierung
 - Serumspiegel der Biologika und Bildung von ADA
8. **Welche Therapie(n) wird/werden bei AZA/6-MP refraktären Verläufen der CU bevorzugt zur Erhaltungstherapie empfohlen?**
- 5-ASA
 - Intravenöse Steroide
 - Ciclosporin A
 - Anti-TNF α -Antikörper, Vedolizumab
 - Tacrolimus
9. **Bei nicht nachweisbaren/erniedrigten Anti-TNF α -Antikörper-Talspiegeln ohne ADA-Bildung erfolgt eine Therapieoptimierung durch...**
- eine Dosiserhöhung oder eine Intervallverkürzung der Anti-TNF α -Antikörper-Therapie.
 - einen Therapiewechsel innerhalb der Anti-TNF α -Antikörper-Klasse.
 - einen Therapiewechsel in eine andere Therapiekategorie.
 - eine Kombinationstherapie aus Anti-TNF α -Antikörpern und Steroiden.
 - eine Dosiserniedrigung der Anti-TNF α -Antikörper-Therapie.
10. **Welche Aussage zum klinischen Management der Erkrankungen bei besonderen Patientengruppen ist falsch?**
- Bei pädiatrischen Patienten muss der Ernährungszustand, das Wachstum, die Knochenmasse und der Eintritt in die Pubertät regelmäßig überprüft werden.
 - Eine Therapie mit 5-ASA wird von älteren Patienten meist gut toleriert.
 - Bei einer extraintestinalen Manifestation der CU in den Gelenken ist oft eine Langzeittherapie mit Anti-TNF α -Antikörpern notwendig.
 - Okuläre extraintestinale Manifestationen wie Skleritis oder Uveitis werden mit topischen oder systemischen Steroiden, immunsuppressiver Therapie oder Anti-TNF α -Antikörpern therapiert.
 - Ältere Patienten haben unter immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien kein erhöhtes Infektionsrisiko.



Bitte bearbeiten Sie den Wissenstest unter:
http://cme.medlearning.de/takeda/colitis_ulcerosa/index.htm

Impressum

Autor:

Prof. Dr. med Sebastian Zeissig
Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität (TU) Dresden

PD Dr. med. Bernd Bokemeyer
Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW medipoint, Bonn

Satz:

Stefanie Jungbluth
KW medipoint, Bonn

Veranstalter:

MedLearning, München

Mit freundlicher Unterstützung der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.