Update: chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Raja Atreya, Helmut Neumann, Markus Friedrich Neurath

Diarrhöen, Schmerzen, Gewichtsverlust – chronisch entzündliche Darmerkrankungen können zu einem schweren Krankheitsbild führen und die Lebensqualität der Betroffenen deutlich einschränken. Neben dem Gastrointestinaltrakt betreffen diese Systemerkrankungen auch Gelenke, Haut und Augen. Ziel der Therapie ist eine steroidfreie Remission. Je nach Schweregrad und Verlauf von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kommen unterschiedliche Medikamente oder operative Eingriffe zum Einsatz.

Der konkrete Fall

Anamnese | Eine 23-jährige Patientin kommt mit ausgeprägten abdominellen Schmerzen im Bereich des rechten Unterbauchs in die Notaufnahme. Sie berichtet, dass bei ihr aufgrund von intermittierend auftretenden Unterbauchschmerzen und Durchfallepisoden ein Reizdarm diagnostiziert worden sei. Seit mehreren Monaten verschlimmerten sich die Beschwerden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme leidet die Patientin bereits seit mehreren Stunden an den Unterbauchschmerzen, sie hat pro Tag 6 Stuhlgänge.

Diagnostik | Die Patientin befindet sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Im Labor zeigt sich eine mikrozytäre Anämie, die übrigen Laborparameter – insbesondere der CRP-Wert – sind unauffällig. Die Stuhluntersuchung ergibt keinen Nachweis von pathogenen Erregern. In einer Ileokoloskopie zeigt sich der Befund eines floriden Morbus Crohn mit Befall der Ileozökalregion. Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie schließt einen Befall des oberen GI-Traktes aus. In einer nachfolgenden Hydro-MRT-Untersuchung ergab sich kein Anhalt für einen Befall des restlichen Dünndarms.

Diagnose, Therapie und Verlauf | Bei der Patientin wurde ein Morbus Crohn mit Befall der Ileozökalregion diagnostiziert. Nachfolgend wurde eine Therapie mit dem topisch wirksamen Glukokortikoid Budesonid (9 mg/Tag) eingeleitet. Schon nach einigen Tagen besserte sich die klinische Symptomatik deutlich. Die Unterbauchschmerzen traten nach 2 Wochen Therapie nicht mehr auf – die Stuhlfrequenz normalisierte sich. Die Budesonid-Therapie wurde nach 3 Monaten wieder ausgedisponiert. Die Patientin wurde darauf hingewiesen, den Nikotinkonsum zu beenden, was sie auch erfolgreich umsetzen konnte. Im weiteren Verlauf wies sie keine Beschwerden mehr auf.

Diskussion | Es ist von entscheidender diagnostischer Bedeutung, dass nicht bei allen Patienten

mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im akuten Schub der CRP-Wert erhöht sein muss.

Ein normaler CRP-Wert schließt nicht das Vorliegen eines aktiven Morbus Crohn aus.

Bei Colitis ulcerosa-Patienten lässt sich trotz entzündlicher Aktivität häufig nur ein geringer bis gar kein Anstieg des CRP-Werts feststellen. Morbus Crohn-Patienten sollte man dringlich auf den Verzicht des Nikotinkonsums hinweisen. Wichtige Behandlungsziele in der medikamentösen Therapie der CED sind Induktion und dauerhafte Erhaltung einer steroidfreien Remission und Herstellung einer adäquaten Lebensqualität.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Definitionen | Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die beiden Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Der MC ist charakterisiert durch eine diskontinuierliche und transmural verlaufende Entzündung, die alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt) vom Mund bis zum Anus betreffen kann [1]. Die CU weist eine kontinuierliche und mukosale Entzündung des Rektums mit variabler Ausdehnung nach proximal auf. Die Entzündung beschränkt sich auf das Kolon, und nur in wenigen Fällen kann sich auch eine Entzündung des terminalen Ileums („backwash ileitis“) entwickeln [2].

Klassifikation | Die CED teilt man gemäß der Montreal-Klassifikation ein [3] – in Abhängigkeit vom Befallsmuster und bei MC auch vom Alter der Erstdiagnose (► Tab. 1). Die CED sind aber nicht nur auf den Darm beschränkte Erkrankungen: Es handelt sich um Systemerkrankungen, die sich unter anderem auch an den Augen, der Haut und den Gelenken manifestieren können. Auftreten und Aktivität dieser extraintestinalen Manifestatio-

Colitis ulcerosa		Morbus Crohn		
Einteilung	Ausdehnung	Alter bei Diagnosestellung	Lokalisation des Befunds	klinisches Bild
E 1	Proktitis	A1: 16 Jahre oder jünger	L1: terminales Ileum	B1: nicht strikturierend, nicht penetrierend
E 2	Linksseitencolitis	A2: 17–40 Jahre	L2: Kolon	B2: strikturierend
E 3	ausgedehnte Colitis	A3: über 40 Jahre	L3: Ileokolon +L4: oberer GI-Trakt	B3: penetrierend p: perianaler Befall

Tab. 1 Montreal-Klassifikation der CED.

nen können unabhängig vom klinischen Verlauf der Grunderkrankung sein [4].

Epidemiologie | Die Inzidenz des MC beträgt in Deutschland etwa 6–7 je 100 000 [5]. Bei der CU werden Inzidenzraten von 4–6 je 100 000 im Jahr angenommen [6]. Insgesamt steigt die Inzidenz. In Deutschland wurde 2007 geschätzt, dass ca. 320 000 Patienten von MC oder CU betroffen sind. Aktuelle Analysen zeigen, dass von einer um mindestens 100 000 Patienten höheren Anzahl von Betroffenen ausgegangen werden muss. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig. Die CED kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten; das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr.

Pathophysiologie | Die exakte Ätiologie und Pathogenese der CED sind trotz großer wissenschaftlicher Erkenntnisgewinne noch nicht vollständig aufgeklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, bei der

- ▶ eine genetische Suszeptibilität,
- ▶ verschiedene Umweltfaktoren und
- ▶ luminale Antigene

zu einer fehlregulierten Aktivierung des mukosalen Immunsystems führen. Diese trägt zu der Entstehung und Perpetuierung der mukosalen Entzündung bei [7–10].

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Diagnose | Die CED sind klinische Diagnosen; ergänzt werden sie durch zusätzliche

- ▶ endoskopische,
- ▶ histologische,
- ▶ radiologische,
- ▶ sonografische und
- ▶ laborchemische

Untersuchungsbefunde. Bei der Diagnosestellung sollten mögliche Differenzial-diagnosen (▶ **Tab. 2**) ausgeschlossen und die Lokalisation und Schwere der Erkrankung festgestellt werden [4, 5].

Klinik | Die klinischen Leitsymptome sind abhängig von der Lokalisation der Erkrankung. Häufig sind:

- ▶ Diarrhöen
- ▶ abdominale Schmerzen
- ▶ Fieber

- ▶ Gewichtsverlust
- ▶ Symptome der Mangelernährung sowie
- ▶ Abgang von Blut und Schleim (vornehmlich bei CU)

Mögliche Komplikationen der CED beinhalten

- ▶ erhöhte Inzidenz an intestinalen bzw. kolorektalen Karzinomen,
- ▶ Stenosen (MC),
- ▶ Fisteln (MC),
- ▶ Perforationen,
- ▶ Abszesse (MC) und
- ▶ ein toxisches Megakolon (CU).

Systemerkrankung | Die CED sind aber nicht nur auf den GI-Trakt beschränkt, sondern es handelt sich um Systemerkrankungen. Sie manifestieren sich neben dem Darm unter anderem auch an den

- ▶ Gelenken (periphere Arthritis, axiale Arthritis),
- ▶ der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum),
- ▶ den Augen (Iritis, Uveitis, Episkleritis) und
- ▶ hepatobiliär (Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC))

Auch seltenere pulmonale oder neurologische Manifestation sollten beachtet werden.

Tab. 2 Differenzialdiagnosen zu CED.

Differenzialdiagnosen zu CED	
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bakterien (Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Salmonellen, Shigellen, enteroinvasive Escherichia coli, Mycobacterium tuberculosis, Clostridium difficile, venerische Infekte) ▶ Viren (Zytomegalievirus, Herpes-simplex-Virus, HIV, Coxsackie) ▶ Protozoen (Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium, Nematoden)
Medikamenten-induzierte Enterokolitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antibiotika ▶ NSAR ▶ Laxanzienabusus
unspezifische Entzündungen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ mikroskopische Kolitis ▶ eosinophile Enterokolitis ▶ Morbus Behcet ▶ Divertikulitis
Tumore	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Karzinome ▶ Lymphome
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nahrungsmittelintoleranzen ▶ Reizdarmsyndrom ▶ Zöliakie

Abb. 1 Ileitis terminalis bei M. Crohn.

Abb. 2 Narbige Anastomosenstenose bei M. Crohn.

Diese extraintestinalen Manifestationen können unabhängig vom klinischen Verlauf der Grunderkrankung auftreten und aktiv sein und sind oftmals die erstmalige klinische Symptomatik der CED.

Sie werden bei über einem Drittel aller CED-Patienten beschrieben, wobei Gelenkbeschwerden am häufigsten angegeben werden [4].

Labor | Die Labordiagnostik umfasst vornehmlich folgende Parameter: Blutbild, CRP-Wert, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter. Des Weiteren sollten auch mögliche Mangelerscheinungen (Eisen, Vitamin B₁₂, Folsäure, Vitamin D) überprüft werden. Die quantitative Bestimmung des fäkalen Neutrophilenmarkers Calprotectin im Stuhl stellt einen nützlichen Verlaufssparameter für die Entzündung im Kolon dar [11].

Endoskopie | In der Erstdiagnostik gehört eine komplette Ileokoloskopie zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen (► **Abb. 1–4**).

Dabei sollten Biopsien separat aus dem terminalen Ileum und allen Kolonabschnitten, inklusive des Rektums, genommen werden.

Abb. 3 Segmentale Entzündung im C. descendens bei Colitis Crohn.

Lässt sich ein MC nachweisen, sollte man zusätzlich eine Endoskopie des oberen GI-Trakts vornehmen. Bei Verdacht auf einen MC mit Dünndarmbefall kann eine Kapselendoskopie durchgeführt werden. Hierbei muss man jedoch vorher Stenosen radiologisch ausschließen. Eine enteroskopische Untersuchung kann in einzelnen Fällen zur Diagnosefindung mittels histologischer Sicherung beitragen.

Verlaufsdiagnostik | In der Verlaufsdiagnostik sollte sich die endoskopische Diagnostik an einer spezifischen Fragestellung orientieren – mit möglichen therapeutischen Konsequenzen. Endoskopien erfolgen, um

- die entzündliche Aktivität vor Therapieintensivierung oder –Deeskalation einzuschätzen,
- die mukosale Abheilung zu beurteilen,
- zu behandeln (Dilatation von Stenosen, Resektion von umschriebenen intraepithelialen Neoplasien) oder
- post-operativ bei MC, um die Anastomose zu beurteilen und das weitere therapeutische Prozedere festzulegen.

Bei therapierefraktärem Verlauf kann eine Endoskopie mit Biopsieentnahme eine CMV-Colitis (Zytomegalievirus) mittels immunhistochemischer Färbung ausschließen.

Abb. 4 Mukosale Entzündung im Sigma bei Colitis ulcerosa.

Abb. 5 Stenose im terminalen Ileum mit Dilatation der vorgeschalteten Dünndarmschlinge bei Morbus Crohn. (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Deike Strobel.)

Abb. 6 Ileitis terminalis bei M. Crohn mit starker entzündlicher Aktivität (Duplexsonografie). (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Deike Strobel.)

Zudem empfehlen die deutschen Leitlinien Vorsorgekoloskopien bei langjähriger CU und bei MC mit Befall des Kolons [6].

Diesbezüglich empfiehlt sich die Anwendung der Chromoendoskopie, um intraepitheliale Läsionen besser zu detektieren [12].

Sonografie | Die hochauflösende transabdominelle Sonografie hat einen festen Stellenwert in der Initialdiagnostik, um die Darmentzündung zu lokalisieren und die Ausbreitung festzustellen. Weiterhin ermöglicht sie im Verlauf, das Therapieansprechen auf initiierte Behandlungen zu beurteilen [5, 6]. Zeichen einer akuten Entzündung sind:

- ▶ Verdickung der Darmwand
- ▶ aufgehobene Darmwandschichtung
- ▶ vergrößerte Lymphknoten

Die Duplexsonografie kann eine vermehrte Hyperperfusion darstellen – dies ist ein zusätzliches Kriterium der akuten Darmentzündung (▶ **Abb. 5–7**). Weiterhin setzt man die Sonografie ein, um Krankheits-assoziierte Komplikationen wie Stenosen, Fisteln oder Abszesse auszuschließen.

MRT | Zur weiteren Dünndarmdiagnostik steht die Magnetresonanztomografie (MRT) zur Verfügung. Die Hydro-MRT-Untersuchung sollte zur Initialdiagnostik bei MC-Patienten verwendet werden und ist gut geeignet, Komplikationen wie Fisteln und Abszesse darzustellen. Das MRT ist aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung der Computertomografie (CT) vorzuziehen. Die CT verwendet man nur in Notfallsituationen (v.a. Perforation) und bei geplanten Interventionen (z.B. Abszessdrainage). Bei perianalen Fisteln wird neben einer MRT-Untersuchung des Beckens auch die transrektale Endosonografie angewandt.

Therapie der CED

Ziele | Grundlegende Behandlungsziele in der medikamentösen Therapie von CED sind die Induktion und dauerhafte Erhaltung einer steroidfreien Remission und die Prävention von Erkrankungs- oder Therapiekomplikationen. Diesbezüglich wird weiter untersucht, ob eine frühzeitige immunsuppressive Therapie den Erkrankungsverlauf günstig beeinflussen könnte. Die Therapieentscheidung wird getroffen abhängig von:

- ▶ der Schwere
- ▶ der Krankheitsaktivität
- ▶ dem Befallsmuster
- ▶ dem bisherigen Krankheitsverlauf

Weiterhin sollte man im Rahmen der Erkrankung auftretende Mangelzustände ausgleichen (z.B. mittels Eisen, Vitamin B₁₂). Operative Eingriffe sind indiziert, wenn der Verlauf trotz medikamentöser Therapie refraktär ist oder Komplikationen konservativ nicht zu behandeln sind. Bei isoliertem, symptomatischem Ileozökalbefall ist die Operation als Alternative zur konservativen Therapie zu erwägen.

Mukosale Abheilung | Ein weiteres prognostisch bedeutendes Therapieziel könnte die mukosale

Abb. 7 Colitis ulcerosa mit starker Entzündung im Sigma (Wanddicke 8,5 mm). (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Deike Strobel.)

Abb. 8 Therapiealgorithmus bei leichter bis mittelgradiger Colitis ulcerosa.

Abheilung sein – fehlt sie, ist die Krankheit mit einem langfristig schlechteren Verlauf assoziiert.

Gerade wenn eine Deeskalation von Therapien geplant ist, ist die mukosale Abheilung ein wichtiger Parameter für die Entscheidungsfindung [13].

Leitlinien-Empfehlungen | Die nachfolgenden Therapieempfehlungen basieren im Wesentlichen auf der nationalen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der europäischen Leitlinie (ECCO) zur Behandlung der jeweiligen Entität der CED [5, 6, 14, 15].

Colitis ulcerosa mit geringer bis mäßiger Aktivität

Aktive Proctitis ulcerosa | Eine mukosale Entzündung, die auf das Rektum beschränkt ist, ist die aktive Proctitis ulcerosa. Lokal applizierbare 5-Aminosalizylate (5-ASA) sind die Therapie der ersten Wahl – wegen der günstigeren Freisetzung des Wirkstoffs wird initial die Behandlung mit Suppositorien empfohlen. Bei refraktärem Verlauf

Abb. 9 Therapiealgorithmus bei schwerer Colitis ulcerosa.

kann eine Kombinationstherapie zusammen mit oralen 5-ASA-Präparaten oder mit einer Lokalbehandlung durch Steroide effektiv sein (Klysmen, Schaumpräparate). Bei anhaltend aktivem Verlauf ist eine systemische Steroid-Therapie gerechtfertigt.

Linksseitige CU | Die linksseitige Colitis ulcerosa reicht bis maximal zur linken Flexur.

Die Behandlung besteht aus einer Kombination aus oral und lokal verabreichten 5-ASA-Präparaten – diese Kombinationstherapie ist der jeweiligen alleinigen Anwendung überlegen.

Insgesamt zeigt die lokale 5-ASA-Therapie verglichen mit der topischen Steroid-Therapie eine höhere therapeutische Effektivität. Innerhalb von 2 Wochen sollte der Patient auf die 5-ASA-Kombinationstherapie ansprechen – andernfalls ist die Gabe von systemisch wirksamen Kortikosteroiden indiziert. Bei leichter bis mittelschwerer Erkrankungsaktivität ist der Wirkstoff Budesonid als orale MMX®-Tablettenformulierung bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA zugelassen worden [16, 17]. Diese Therapie könnte zukünftig bei 5-ASA-refraktären Verläufen vor systemischen Steroiden eingesetzt werden. Der genaue Stellenwert muss aber in weiteren Studien noch evaluiert werden.

Ausgedehnte CU | Initial ist ebenfalls eine Kombinationstherapie mit oralen und lokalen 5-ASA-Präparaten angezeigt, wenn die CU ausgedehnt ist, mit gering- bis mittelmäßigem Befall. Bei refraktärem Verlauf ist eine systemische Steroid-Therapie indiziert. Dauer und Form der Dosisreduktion richtet sich nach dem klinischen Ansprechen – die Steroide sollten jedoch innerhalb von 8–12 Wochen vollständig ausgeschlichen werden.

Ein steroidabhängiger Verlauf ist gekennzeichnet durch ein Rezidiv innerhalb des Ausschleichens oder 12 Wochen nach erfolgreicher Beendigung der Steroid-Medikation.

In diesem Fall ist eine Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin notwendig. Diese sollte innerhalb von 2–3 Monaten eine klinische Wirksamkeit erreichen. Hier kann alternativ auch ein Anti-TNF-Antikörper eingesetzt werden. Bei steroidabhängigem oder refraktärem Verlauf auf eine konventionelle Therapie oder Anti-TNF-Antikörper ist der Anti-Adhäsionsmolekül-Antikörper Vedolizumab entsprechend der Zulassung ebenfalls eine Alternative [18] (► **Abb. 8**).

Colitis ulcerosa mit schwerer Aktivität

Stationäre Behandlung | Die schwere CU ist ein ernstes Krankheitsbild, gekennzeichnet durch eine deutlich erhöhte Stuhlfrequenz (≥ 6 blutige Stuhlgänge/Tag) und Zeichen einer systemischen Erkrankung. Die Behandlung erfolgt prinzipiell stationär und interdisziplinär.

Die Standardtherapie besteht in der hoch dosierten Gabe von Steroiden, die initial intravenös gegeben werden.

Die Beschwerden sollten sich innerhalb von 3–5 Tagen nach Therapiebeginn bessern – dies ist von wesentlicher Bedeutung für den weiteren Verlauf. Bei unzureichendem Ansprechen stehen aktuell Anti-TNF-Antikörper (Infliximab) zur Verfügung. Diese können auch mit einem Thiopurin kombiniert werden. Allerdings ist hier vermehrt mit Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombinationstherapie mit dem Anti-TNF-Antikörper Infliximab und Azathioprin zeigte eine höhere Wirksamkeit als die jeweilige Monotherapie.

Calcineurin-Inhibitoren | Weiterhin stehen die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (CsA) oder Tacrolimus zur Verfügung. Eine Vergleichsstudie bei schwerer, steroidrefraktärer CU ergab keinen therapeutischen Unterschied zwischen dem Anti-TNF-Antikörper Infliximab und CsA aufzeigen [19].

Eine sequenzielle Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern und einem Calcineurin-Inhibitor bei therapierefraktärem Verlauf sollte man nur mit äußerster Zurückhaltung erwägen.

Bei sequenzieller Therapie sollte aufgrund der längeren Halbwertszeit des Anti-TNF-Antikörpers zunächst eine Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor erfolgen, um eine kombinierte Immunsuppression zu vermeiden. Prinzipiell steht auch der Anti-Adhäsionsmolekül-Antikörper Vedolizumab zur Verfügung. Jedoch liegen hier noch keine Daten für einen schweren, steroidrefraktären Verlauf vor.

Chirurgie | Bei allen Therapieentscheidungen im Rahmen der schweren CU sollte man zu jedem Zeitpunkt auch eine chirurgische Therapiealternative (Proktokolektomie) in Betracht ziehen. Hierbei ist es wichtig, dass Gastroenterologen und Chirurgen bei der Betreuung des Patienten in engem und stetigen Austausch stehen (► **Abb. 9**).

Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa

5-ASA-Präparate | Bei der CU empfiehlt sich allgemein eine remissionserhaltende Therapie mit

5-ASA-Präparaten. Die linksseitige CU kann mittels lokaler oder oraler Therapie behandelt werden (ggf. in Kombination). Bei ausgedehnterer CU sollte jedoch eine orale Form Teil der Therapie sein. Es empfiehlt sich, diese remissionserhaltende Therapie für mindestens 2 Jahre beizubehalten. Die 5-ASA-Therapie wird aber in der Regel auch darüber hinaus weitergeführt, weil sie einen zusätzlichen chemopräventiven Effekt hat.

Weitere Medikamente zum Remissionserhalt

Bei Unverträglichkeit von 5-ASA kann man alternativ auf Escherichia coli Nissle zur Remissionserhaltung zurückgreifen. Bei steroidabhängigem Verlauf ist eine immunsuppressive Therapie mit einem Thiopurin indiziert. Hierbei ist erneut der verzögerte Wirkungseintritt von 8–12 Wochen zu

Tab. 3 Therapeutika bei Colitis ulcerosa.

Therapeutika bei Colitis ulcerosa	
Präparat	Dosierung
5-ASA Suppositorien	► Induktion 0,5–1 g / Tag ► Erhaltung 0,5–1 g / Tag
5-ASA Klysma	► Induktion 1–4 g / Tag ► Erhaltung 1–4 g / Tag
5-ASA oral	► Induktion 3–4,8 g / Tag ► Erhaltung 1,5–2,4 g / Tag
Escherichia coli Nissle	► Induktion 2 × 100 mg / Tag oral ► Erhaltung 2 × 100 mg / Tag oral
Budesonid lokal	Induktion 2 mg / Tag
Budesonid MMX® oral	Induktion 9 mg / Tag
Prednisolon	Induktion 60 mg / Tag oral oder i.v. bzw. max. 100 mg i.v.
Azathioprin	Erhaltung 2–2,5 mg / kg / Tag oral
6-Mercaptopurin	Erhaltung 1–1,5 mg / kg / Tag oral
Cyclosporin	► Induktion 2 mg / kg / Tag i.v. ► Erhaltung 5 mg / kg / Tag oral*
Tacrolimus	► Induktion 0,01–0,02 mg / kg i.v. oder 0,1–0,2 mg / kg oral ► Erhaltung 0,1–0,2 mg / kg oral**
Infliximab	► Induktion 5 mg / kg i.v. Woche 0, 2, 6 ► Erhaltung 5 mg / kg i.v. alle 8 Wochen***
Adalimumab	► Induktion 160 s.c. Woche 0; 80 mg s.c. Woche 2 ► Erhaltung 40 mg s.c. alle 2 Wochen****
Golimumab	► Induktion 200 mg s.c. Woche 0, 100 mg s.c. Woche 2 ► Erhaltung 50 mg (<80 kg) bzw. 100 mg (>80 kg) alle 4 Wochen
Vedolizumab	► Induktion 300 mg i.v. Woche 0, 2, 6 ► Erhaltung 300 mg i.v. alle 8 Wochen*****

* Zielspiegel 250–400 ng / ml, ** Zielspiegel 4–8 ng / ml, *** bei sekundärem Wirkverlust auch 5–10 mg / kg alle 4–8 Wochen, **** bei sekundärem Wirkverlust auch 40–80 mg alle 1–2 Wochen, ***** bei sekundärem Wirkverlust auch 300 mg alle 4 Wochen.

Abb. 10 Therapiealgorithmus bei Morbus Crohn.

beachten. Nach erfolgreichem Einsatz eines Calcineurin-Inhibitors würde man diesen nach ca. 6 Monaten absetzen und die parallel begonnene Therapie mit einem Thiopurin fortführen. Bei steroidrefraktärem Verlauf ist eine Therapie mit einem Anti-TNF-Antikörper indiziert. Nach erfolgreichem Einsatz von Anti-TNF-Antikörpern zur Induktion einer Remission, können diese als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden.

Diese Therapie sollte zumindest bis zum Erreichen einer vollständigen klinischen und endoskopischen Remission fortgeführt werden.

Bei erfolgreicher Behandlung mit einer Kombination aus Anti-TNF-Antikörper und einem Thiopurin sollte man erwägen, eines der Medikamente im Verlauf abzusetzen. Kortikosteroide haben keinen Stellenwert in der Erhaltung einer Remission bei CU und sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden (► Tab. 3).

Morbus Crohn

Morbus Crohn mit Ileozökalbefall | Bei einem MC mit leichter bis mäßiger Entzündungsaktivität, der auf die Ileozökalregion begrenzt ist, ist das topisch wirksame Steroid Budesonid die Therapie der ersten Wahl. Verglichen mit einem systemischen Steroid ist es eine nebenwirkungsarme Alternative, weil es in der Leber rasch abgebaut wird. Wird Budesonid nicht vertragen, kann man möglicherweise auch die Gabe eines 5-ASA-Präparats erwägen. Bei unzureichendem Ansprechen oder höherer Entzündungsaktivität des Morbus Crohn ist eine systemische Steroid-Therapie indiziert.

Colitis Crohn | Bei Patienten mit leichtgradiger Colitis Crohn können initial Sulfasalazin oder systemisch wirksame Steroide eingesetzt werden. Bei distalem Befall können begleitend topisch applizierbare 5-ASA- oder Glukokortikoid-Präparate zum Einsatz kommen. Bei höherer Entzündungsaktivität ist eine systemische Steroidtherapie indiziert.

Befall des Dünndarms | Patienten mit ausgedehntem Befall des Dünndarms sollten primär mit systemischen Steroiden behandelt werden. Bei diesen Patienten sollte man eine frühzeitige immunsuppressive Therapie (Thiopurine oder bei entsprechender Unverträglichkeit Methotrexat) in Erwägung ziehen. Aufgrund der ungünstigen Prognose wäre auch die frühzeitige Gabe eines Anti-TNF-Antikörpers gerechtfertigt.

Befall des Ösophagus und Magen | Bei Befall des oberen Ösophagus sollte man primär systemische Glukokortikoide einsetzen. Bei gastroduodenalem Befall kommen ebenfalls systemische Glukokortikoide in Kombination mit Protonenpumpen-Inhibitoren zum Einsatz.

Therapieeskalation | Ist der Verlauf des MC steroidrefraktär, sollte man zunächst lokale Komplikationen wie z.B. Abszesse ausschließen und einen aktiven MC nachweisen (z.B. Ausschluss narbiger Stenosen). Erst dann kann die Therapie intensiviert werden. Hierbei ist auch eine mögliche chirurgische Intervention als Alternative zu überprüfen.

Bei steroidrefraktärem MC ist primär eine Behandlung mit einem Anti-TNF-Antikörper, ggf. auch in Kombination mit Thiopurinen, indiziert.

Colombel et al. konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie Infliximab und Azathioprin der alleinigen Infliximab-Therapie überlegen ist [20]. Je nach Erfolg der Therapie sollte man im Verlauf erwägen, eines der Medikamente abzusetzen – eine Kombinationstherapie ist mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate assoziiert. Bei einem steroid-abhängigen Verlauf können Thiopurinderivate oder ein Anti-TNF-Antikörper eingesetzt werden. Bei entsprechenden Unverträglichkeiten kommt auch eine Therapie mit Methotrexat infrage. Vedolizumab erweitert die therapeutischen Möglichkeiten. Es kann eingesetzt werden, wenn der Verlauf refraktär auf eine konventionelle Therapie oder einen Anti-TNF-Antikörper ist [21]. Allerdings weisen die Studiendaten auf einen verzögerten Wirkungseintritt bei Anti-TNF-refraktären MC-Patienten hin (► Abb. 10).

Fistulierender MC | Der fistulierende MC ist oft eine schwerwiegende Komplikation und erfordert ein enges interdisziplinäres Vorgehen von Gastroenterologen und Chirurgen. Zunächst müssen Abszesse ausgeschlossen bzw. eine ausreichende Drainage durchgeführt werden.

Enterovesikale und blind endende Fisteln im Retroperitoneum sind eine absolute Operationsindikation.

Bei interenterischen Fisteln besteht eine absolute Operationsindikation dagegen nur bei funktionellem Kurzdarmsyndrom. Es besteht eine relative Operationsindikation in Abhängigkeit von der Symptomatik bei

- enterovaginalen,
- enterokutanen und
- perianalen Fisteln.

Bei komplexen perianalen Fisteln und therapieresistentem Verlauf sollte man die Anlage eines Deviationsstoma überdenken. Die medikamentöse Behandlung beruht initial auf einer antibiotischen Therapie mit Metronidazol und/oder Ciprofloxacin bei symptomatischen, einfachen perianalen Fisteln. Bei komplexeren Verläufen sollten Thiopurine und insbesondere auch Anti-TNF-Antikörper eingesetzt werden.

Remissionserhaltung bei Morbus Crohn

Risikoabhängige Therapie | Generell ist eine remissionserhaltende Therapie nicht bei jedem MC-Patienten indiziert. Hierbei sind der Krankheitsverlauf und individuelle Risikofaktoren entscheidend. Eine frühzeitige immunsuppressive oder Anti-TNF-Therapie ist indiziert bei Patienten mit

- inkomplettem Ansprechen auf Steroide,
- komplexem und steroidrefraktärem oder -abhängigem Krankheitsverlauf,
- Frührezidiv,

- erhöhtem Risiko für ein frühes postoperatives Rezidiv oder mehrfache Operationen in der Vorgeschichte und
- bei mäßiger bis schwerer Krankheitsaktivität im Dünndarm.

Aktuelle Daten zeigen, dass auch bei länger bestehender klinischer Remission nach Beendigung der Azathioprin- oder Anti-TNF-Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht.

Postoperative Remission | Hinsichtlich der postoperativen Remissionserhaltung ist der individuelle Krankheitsverlauf von entscheidender Bedeutung. Diesbezüglich kann man auch das Ergebnis einer ca. 6 Monate nach der Operation durchgeführten Kontrollkoloskopie abwarten. Die weitere postoperative Therapie wird abhängig davon festgelegt, ob ein endoskopisches Rezidiv an der Anastomose vorliegt. Abhängig vom Krankheitsverlauf des Patienten und dem Rezidiv können prinzipiell eingesetzt werden (► Tab. 4):

- 5-ASA-Präparate
- Immunsuppressiva
- Anti-TNF-Antikörper

Ausblick

Klinische Marker bei MC | Der natürliche Verlauf der CED kann sich zwischen den Patienten stark unterscheiden – deshalb ist eine individualisierte

Tab. 4 Therapeutika bei Morbus Crohn.

Therapeutika bei Morbus Crohn	
Präparat	Dosierung
Sulfasalazin	► Induktion 3–6 g / Tag oral
5-ASA	► 4,5 g / Tag oral (milder Ileozoealbefall) ► 3–4 g / Tag oral (postoperativ)
Budesonid	► Induktion 9 mg / Tag oral
Prednisolon	► Induktion 60 mg / Tag bzw. 1 mg / kg / Tag oral
Azathioprin	► Erhaltung 2–2,5 mg / kg / Tag oral
6-Mercaptopurin	► Erhaltung 1–1,5 mg / kg / Tag oral
Methotrexat	► Induktion 25 mg / Woche s. c. (+ Folsäure oral 1× / Woche) ► Erhaltung 15 mg / Woche s. c. (+ Folsäure oral 1× / Woche)
Infliximab	► Induktion 5 mg / kg i. v. Woche 0, 2, 6 ► Erhaltung 5 mg / kg i. v. alle 8 Wochen*
Adalimumab	► Induktion 160 bzw. 80 mg s. c. Woche 0; 80 bzw. 40 mg s. c. Woche 2 ► Erhaltung 40 mg s. c. alle 2 Wochen**
Vedolizumab	► Induktion 300 mg i. v. Woche 0, 2, 6 ► Erhaltung 300 mg i. v. alle 8 Wochen***
* bei sekundärem Wirkverlust auch 5–10 mg / kg alle 4–8 Wochen, ** bei sekundärem Wirkverlust auch 40–80 mg alle 1–2 Wochen, *** bei sekundärem Wirkverlust auch 300 mg alle 4 Wochen.

Prof. Dr. med. Raja Atreya
ist Oberarzt der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Erlangen und Leiter der Bereiche CED, Hochschul- und Studienambulanz.
Raja.Atreya@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Helmut Neumann
ist Professor für Molekulare Endoskopie an der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Erlangen.
Helmut.Neumann@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Markus Friedrich Neurath
ist Klinikdirektor der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Erlangen.
Markus.Neurath@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt

R. A.: Professur an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg wird von AbbVie unterstützt.
M.F.N.: Beratertätigkeit für MSD, AbbVie, Takeda, Boehringer, Giuliani.

DOI 10.1055/s-0041-106605
VNR 2760512015147123000
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 1762–1772
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Therapieentscheidung notwendig. Dabei wird es dringend notwendig sein, den individuellen Verlauf der Erkrankung bereits bei Diagnosestellung abschätzen zu können. Bei MC konnte man klinische Marker für einen aggressiven Krankheitsverlauf identifizieren. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind:

- ▶ ausgedehnter Befall des Dünndarms
- ▶ tiefe mukosale Ulzerationen
- ▶ perianale Läsionen
- ▶ junges Alter bei Erstdiagnose
- ▶ die Notwendigkeit, systemisch wirkende Glukokortikoide beim 1. Schub einsetzen zu müssen

Genetische und molekularbiologische Marker |

Neben diesen klinischen Parametern werden zukünftig auch genetische und molekularbiologische Marker benötigt, die den individuellen Verlauf besser prognostizieren lassen.

Immunsuppressive Therapien | Weiterhin werden dringend Studien benötigt, die direkt nachweisen, dass eine immunsuppressive oder biologische Therapie den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Zuletzt konnten viele Studien einen Zusammenhang zwischen Serum-Spiegel der Anti-TNF-Antikörper und dem klinischen Ansprechen auf diese Therapie zeigen. In einigen Fällen könnte daher bei Patienten mit sekundärem Wirkverlust eine Talspiegel-Bestimmung durchgeführt werden.

Neue Substanzen | Aktuell befinden sich zahlreiche neue Substanzen in der Entwicklung [10]:

- ▶ Antikörper gegen die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23, sowie gegen die p19-Untereinheit von IL-23
- ▶ Interleukin-6-Antikörper
- ▶ JAK2-Inhibitoren
- ▶ weitere Anti-Adhäsionsmolekül-Antikörper
- ▶ SMAD-7 Inhibitor

Um diese im Rahmen einer individualisierten Therapie zukünftig einzusetzen, werden dringend molekulare oder endoskopische (molekulare Bildgebung) Prädiktoren für das klinische Ansprechen benötigt [22]. So könnte man effektivere Therapien ermöglichen.

Konsequenzen für Klinik und Praxis

- ▶ Die CED sind klinische Diagnosen, die durch zusätzliche endoskopische, histologische, radiologische, sonografische und laborchemische Untersuchungsbefunde ergänzt werden.
- ▶ Grundlegendes Behandlungsziel in der medikamentösen Therapie von CED ist die Induktion und dauerhafte Erhaltung einer steroidfreien Remission.

Literatur

- 1 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590–1605
- 2 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *New Engl J Med* 2011; 365: 1713–1725.
- 3 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5–36A
- 4 Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 585–95
- 5 Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. Updated German clinical practice guideline on diagnosis and treatment of crohn's disease 2014. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1431–1484
- 6 Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1276–1341
- 7 Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514–521
- 8 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066–2078
- 9 Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013; 62: 1505–1510
- 10 Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 329–342
- 11 Sipponen T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. *Dig Dis* 2013; 31: 336–344
- 12 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888
- 13 Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619–1635
- 14 Travis SP, Stange EF, Lémann M et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24–62
- 15 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62
- 16 Sandborn WJ, Travis S, Moro L. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218–1226
- 17 Travis SP, Danese S, Kupcinskas L et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63: 433–441
- 18 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710

Vollständiges Literaturverzeichnis unter
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-106605>

- 19 Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909–1915
- 20 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- 21 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- 22 Atreya R, Neumann H, Neufert C et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med* 2014; 20: 313–318

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1. Welche Aussage zur Pathophysiologie der CED trifft zu?

- a Umweltfaktoren spielen keine Rolle.
- b Genetische Faktoren sind an der Pathophysiologie der CED beteiligt.
- c Es besteht eine verminderte mukosale Immunreaktion.
- d Rauchen ist ein Risikofaktor bei Colitis ulcerosa.
- e Luminale Antigene spielen keine bedeutende Rolle.

2. Welche Aussage zur Montreal-Klassifikation bei Morbus Crohn trifft zu?

- a Das Alter wird bei Diagnosestellung nicht berücksichtigt.
- b Die Lokalisation des Befundes wird nicht berücksichtigt.
- c Ein strikturierender Verlauf wird angegeben.
- d Die bisherige Anzahl der durchgeführten Operationen wird erwähnt.
- e Ein möglicher Befall des oberen GI-Trakts lässt sich daraus nicht erkennen.

3. Welche Aussage zur CRP-Bestimmung bei CED trifft zu?

- a CRP ist immer erhöht bei Colitis ulcerosa.
- b CRP ist nie erhöht bei Colitis ulcerosa.
- c Eine aktive Colitis ulcerosa kann auch ein normales CRP aufweisen.
- d Ein normales CRP schließt einen aktiven Morbus Crohn aus.
- e CRP ist nur bei Dünndarmbefall bei Morbus Crohn erhöht.

4. Welche Aussage zur Laborbestimmung bei CED trifft zu?

- a Ein erhöhter Calprotektin-Wert im Stuhl ist beweisend für eine CED.
- b Vitamin-D-Mangel lässt sich häufig bei CED-Patienten nachweisen.
- c CED-Patienten weisen selten eine mikrozytäre Anämie auf.
- d Erhöhte Cholestaseparameter sind beweisend für das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis bei Colitis ulcerosa.
- e Im Rahmen einer Azathioprin-Therapie sind nach 3 Monaten keine regelmäßigen Laborbestimmungen mehr nötig, da entsprechende Nebenwirkungen nur am Anfang der Therapie auftreten.

5. Welches Verfahren wird nicht regelmäßig in der Verlaufskontrolle der CED eingesetzt?

- a Darmsonografie
- b Ileokoloskopie
- c Calprotektin-Messung im Stuhl
- d Computertomografie
- e Magnetresonanztomografie

6. Bei einer gering- bis mittelgradig ausgeprägten Linksseitencolitis ist die initiale Therapie ...

- a ein orales 5-ASA Präparat.
- b ein anti-TNF Antikörper.
- c Prednisolon.
- d eine Kombination aus einem oralen und lokalen 5-ASA Präparat.
- e eine lokale Steroid-Applikation.

7. Orales Budesonid ist Therapie der 1. Wahl bei ...

- a einer mittelgradigen Colitis ulcerosa.
- b einem geringgradig ausgeprägten Morbus Crohn der Ileozökalregion.
- c einer Proktitis ulcerosa.
- d einer ausgeprägten Crohn Colitis.
- e einem Morbus Crohn mit ausgeprägten perianalen Fisteln.

8. Bei einer schweren Colitis ulcerosa, die nicht auf systemische Steroide anspricht, ist folgende Therapie nicht indiziert:

- a Anti-TNF-Antikörper
- b operativer Eingriff (Proktokolektomie)
- c Cyclosporin A
- d Methotrexat
- e Tacrolimus

9. Zur Erhaltung einer Remission bei Morbus Crohn kann nicht eingesetzt werden:

- a Methotrexat
- b Azathioprin
- c Prednisolon
- d Vedolizumab
- e Anti-TNF-Antikörper

10. Welche Antwort trifft zu? Eine absolute Operationsindikation ist ...

- a eine enterokutane Fistel bei Morbus Crohn.
- b eine längerstreckige entzündliche Stenose bei Morbus Crohn.
- c eine enterovesikale Fistel.
- d eine steroidrefraktäre Colitis ulcerosa.
- e kurzstreckige interenterische Fistel bei Morbus Crohn.

Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ, Ort:

Anschrift: ☐ privat ☐ dienstlichIch bin Mitglied der Ärztekammer
(bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in ...
(bitte Fach eintragen):
Ich bin tätig als: ☐ Assistenzarzt ☐ Oberarzt ☐ Chefarzt
☐ niedergelassener Arzt ☐ SonstigesIch bin DMW-Abonnent: ☐ ja ☐ nein

Falls nein: ich habe den Fragebogen aus / von:

☐ Thieme-connect ☐ Kollegen ☐ der Klinik ☐ einer Bibliothek
☐ Sonstiges
Lernerfolgskontrolle (Eine Antwort pro Frage ankreuzen)

1. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
2. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
3. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
4. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
5. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
6. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
7. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
8. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
9. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E
10. ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne
fremde Hilfe durchgeführt habe

Ort, Datum:

Unterschrift:

Bitte in dieses Feld Ihre DMW Abonnement-Nummer eintragen:

Fragen zur Zertifizierung1. Das Thema des Beitrages kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit
☐ häufig vor ☐ selten vor ☐ regelmäßig vor ☐ gar nicht vor2. Bei diesem Thema habe ich ☐ eine feste Gesamtstrategie
☐ keine Strategie ☐ noch offene Einzelprobleme

3. In Bezug auf das Thema des Beitrages

☐ fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags
in meiner Strategie bestätigt☐ habe ich meine Strategie verändert:☐ habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet☐ habe ich keine einheitliche Strategie ableiten können4. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige
Aspekte des Themasnicht erwähnt: ☐ ja, welche ☐ neinzu knapp abgehandelt? ☐ ja, welche ☐ neinüberbewertet? ☐ ja, welche ☐ nein

5. Verständlichkeit des Beitrages

☐ Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich☐ Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich

6. Beantwortung der Fragen

☐ Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags
allein beantworten☐ Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher
Literatur beantworten7. Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere
Darstellung☐ zusätzlicher Daten☐ von Befunden bildgebender Verfahren☐ die Darstellung ist ausreichend8. Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und
der Bearbeitung des Quiz benötigt?

Zertifizierungsfeld (wird durch die DMW ausgefüllt)

Ihr Ergebnis:

Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.Sie haben ☐ bestanden und 3 Punkte erworben☐ nicht bestanden ☐ ungültig, weil:

Stuttgart, den Stempel/Unterschrift

Für die Teilnahme auf dem Postweg senden Sie den vollständig aus- gefüllten Evaluationsbogen mit dem Eintrag Ihrer Abonnement-Nummer
im Feld D und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an:

Georg Thieme Verlag, DMW Stichwort „CME“, Postfach 301120, 70451 Stuttgart, Einsendeschluss: 15.11.2016 VNR 2760512015147123000