

Anti-TNF- α -Wirkstoffe bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Anti-TNF- α antibodies in inflammatory bowel disease

Petra Hartmann, Bernd Bokemeyer

Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

Zusammenfassung

Anti-TNF- α -Antikörper haben die Therapie bei CED erweitert. Damit war es möglich nun hoch akute Fälle auch in kurzer Zeit unter Kontrolle zu bringen. Diese Therapie wirkt sich in der remissionserhaltenden Langzeittherapie sowohl im Hinblick auf die klinischen Aktivitätszeichen als auch auf die Verbesserung der psychosozialen Belastungen der Erkrankung positiv aus. Die Therapiekosten sind allerdings nicht unbedeutend. Biosimilars können zu einer Entlastung der Kostensituation führen.

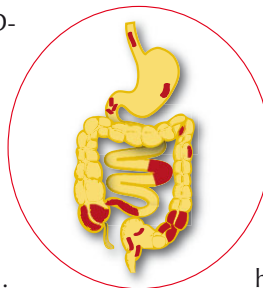
Abstract

Anti-TNF- α antibodies have expanded the therapy in IBD. It was now possible to control highly acute cases in a short time. This therapy has a positive effect on sustained remission and long-term therapy with regard to the clinical activity as well as the improvement of the psychosocial impairments of the disease. However, the therapy costs are not insignificant. Biosimilars can lead to a relief of the cost situation.

Einleitung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronische, schubweise verlaufende, entzündliche Darmerkrankungen (CED, Abb. 1) mit bisher letztlich unklarer Ätiologie. Die Erkrankungen treten in den industrialisierten Ländern in Europa und Nordamerika gehäuft auf. In Deutschland haben wir eine CED-Inzidenz von ca. 6–7/100.000 Einwohnern und eine CED-Prävalenz von ca. 0,5 % der Bevölkerung, d.h. es leben ca. 320.000 bis 400.000 Menschen mit einer CED in Deutschland, mit leicht steigender Tendenz [1–3]. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Die höchste altersspezifische Inzidenz liegt im dritten Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalter bei 33 Jahren [4].

Bei der Entstehung von CED spielen genetische, infektiöse und immunologische Faktoren sowie auch Umwelteinflüsse eine Rolle. Es gibt nicht „den“ einzelnen krankheitsauslösenden Faktor, d.h. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind multifaktoriell verursacht. Die Forschung hat in den letzten Jahren allerdings zu einem besseren Verständnis insbesondere der pathogenetischen Mechanismen geführt, die zum Entstehen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung beitragen, was dann auch zu neuen Therapieansätzen führte.



Der klinische Verlauf von Patienten mit CED (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) kann sehr unterschiedlich sein. In der Ibsen-Kohorte [5, 6], einer prospektiven populationsbasierten Studie in Süd-Norwegen, werden verschiedene Verlaufsformen dargestellt. Hier finden sich sehr unterschiedliche Verläufe, und längst nicht alle Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind immer hoch aktiv. Probleme bereiten die Patienten mit einer chronischen Aktivität, bzw. mit rezidivierenden Schüben, die in der Ibsen-Studie bei einem Morbus Crohn mit gut 50 % und bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit ca. 40 % zu finden sind. Es gibt auch milde Verläufe, was für die Auswahl der Therapie von hoher Wichtigkeit ist, da solche Patienten, wenn man alle früh im Sinne eines *Top-down-Management*s gleich mit einem Anti-TNF- α -Antikörper behandeln würde, übertherapiert worden wären.

Obwohl die Einführung der Anti-TNF- α -Antikörper und weiterer Biologika das Behandlungsspektrum sehr erweitert hat, finden sich doch auch immer noch teils deutliche Beeinträchtigungen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Dies zeigte eine Befragung der europäischen Selbsthilfevereinigung (EFCCA) bei 5.000 Patienten in 27 Ländern [7]. Es zeigte

sich, dass 52 % der befragten Patienten im letzten Jahr Steroide verwendet hatten und 83 % der Patienten in klinischer Remission gaben eine verstärkte Müdigkeit an. Weitere Befragungen zu psychosozialen Belastungen zeigten deutliche Einschränkungen und Teilhabestörungen, so dass hier noch Verbesserungsnotwendigkeiten in der Therapie auszumachen sind.

Eine andere Studie [8] zeigte die Probleme im Hinblick auf die unterschiedliche Beurteilung der Erkrankungssituation und der Therapieziele zwischen Arzt und Patienten auf. In dieser Befragung geben die Patienten an, dass der behandelnde Arzt die Krankheit viel früher als „gut kontrolliert“ ansieht als dies der Patient selbst empfindet. Genauso wurde dort formuliert, dass die Patienten denken, dass die Ärzte nicht verstehen würden, wie schwierig es ist, mit einer Erkrankung wie der Colitis ulcerosa zu leben. Gerade diese hier dokumentierten Einschränkungen der Therapieeffektivität und der vorhandenen psychosozialen Belastungen zeigen die Notwendigkeit einer effektiven und teils auch intensivierte Therapie, um die Patienten in Verbindung mit einer Verbesserung der Lebensqualität ohne Steroide in eine stabile Remissionsphase zu bringen.

Bei der in diesem Zusammenhang möglicherweise notwendigen Therapieeskalation hin zu Biologika spielen die Anti-TNF- α -Antikörper die größte Rolle, da mit ihnen die längsten Erfahrungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorliegen. Einen Überblick zu den bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zugelassenen Anti-TNF- α -Antikörpern findet sich in Tabelle 1. Alle diese Moleküle haben komplexe Zulassungsstudien durchlaufen und konnten ihre klinische Effektivität zeigen. Die Besonderheit bei den Zulassungsstudien der Anti-TNF- α -Antikörper ist, dass die Patienten zunächst überwiegend alle Verum erhielten und dann nur diejenigen Patienten, die ein Ansprechen (*Response*) zeigten, jeweils in der Erhaltungstherapie entweder zum Verum oder zu Placebo randomisiert wurden. Dadurch ergeben sich Verschiebungen bezüglich der angegebenen effektiven Prozentzahlen in der Langzeitwirksamkeit, da ja nur die Patienten selektioniert betrachtet wurden, die in der Induktion schon ein Ansprechen gezeigt hatten. Diese Betrachtungsweise wurde in der Arbeit von Schreiber/Bokemeyer [9] graphisch aufgearbeitet und die Daten für die Langzeitverlaufsergebnisse auf die Anfangskohorte bezogen, um so vergleichbare reale Prozentwerte für die Effektivität zu haben (Abb. 2, 3).

Anti-TNF- α -Antikörper bei CED im Überblick

Im Jahr 1999 erfolgte mit der Zulassung des ersten TNF- α -Inhibitors **Infliximab** (Remicade®) für die Behandlung des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn (Zulassung für die Behandlung der Colitis ulcerosa 2006) ein bedeutender Wandel in der Therapie dieser häufig schwer zu behandelnden Krankheitsbilder,

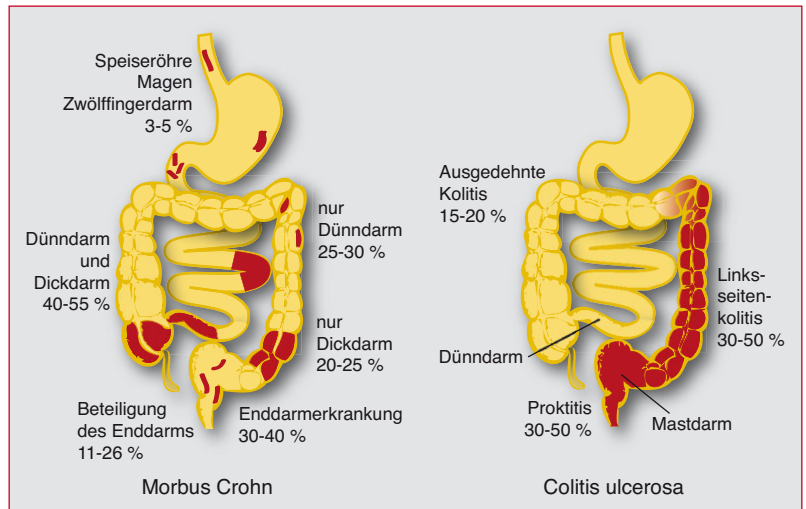


Abb. 1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Befallsmuster bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

die mit verschiedenen Komplikationen wie z.B. Fisteln, Abszessen oder extraintestinalen Manifestationen verbunden sind. Die Effektivität von Infliximab zur Induktion und Erhaltung einer Remission konnte in verschiedenen Studien belegt werden [10–12]. Auch für Kinder mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ab einem Alter von 6 Jahren steht Remicade® zur Verfügung. Der Antikörper wird als intravenöse Infusion zunächst über zwei Stunden und später über ca. eine Stunde in einer Dosierung von 5 mg/kg KG verabreicht. Nach der Erstinfusion erfolgen nach zwei Wochen und nach weiteren vier Wochen, später in der Regel – je nach Wirkung – regelmäßig alle acht Wochen, die weiteren Infusionen. Wegen eventuell auftretender akuter infusionsbedingter Reaktionen sollten Patienten nach jeder Infusion noch ca. eine Stunde nachbeobachtet werden. Die Patienten können z.B. mit einem Antihistaminikum, Hydrocortison und/oder Paracetamol vorbehandelt und die Infusionsgeschwindigkeit kann gesenkt werden, um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen herabzusetzen, vor allem, wenn bereits früher derartige Reaktionen aufgetreten sind [13].

Adalimumab (Humira®), als erster subkutan zu verabreichender TNF- α -Blocker, wurde 2007 für die Behandlung von Morbus Crohn und 2012 für die Colitis ulcerosa zugelassen [14, 15]. Die empfohlene Induktionsdosis für Humira® beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (die Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden. In Vergleichsstudien zur 80/40-mg- und 160/80-mg-Induktion konnte für 160/80 mg eine höhere Effektivität

Substanz	Handelsname(n)	Wirkungsmechanismus	Indikationen	Erstmalige Zulassung in Europa	Auslaufen Patentschutz in Deutschland	Umsatz 2012 in US\$	Hersteller	Biosimilar
Infliximab	Remicade®	TNF- α -MAK	M. Crohn, Crohn-Fisteln, päd. Crohn, Colitis ulcerosa, RA, SpA, Psoriasis, PsA	1999	02/2015 USA 2018	6,14 Milliarden	Johnson & Johnson	Celltrion: Remsima® Hospira: Inflectra® Biogen: Flixabi®
Adalimumab	Humira®, (Trudexa® 2007 Markt-zulassung zurück genommen)	TNF- α -MAK	M. Crohn, Colitis ulcerosa, RA, SpA, Psoriasis, PsA, PJI	2003	04/2018 USA 12/2016	9,3 Milliarden	AbbVie	Pfizer: Zulassungsstudien Boehringer: Zulassungsstudie
Certolizumab Pegol	Cimzia®	TNF- α -MAK (Fab-PEG)	RA, SpA, M. Crohn*	2007	USA 2024	467 Millionen	UCB	
Golimumab	Simponi®	TNF- α -MAK	RA, Colitis ulcerosa	2009	USA 2026	607 Millionen	Johnson & Johnson	
Etanercept	Enbrel®	Fusionsprotein aus TNF- α -Rezeptor und Fc-Teil eines MAK	PJI, RA, PsA, SpA	2000	2015 USA 2028 (2012)	7,97 Milliarden	Amgen, Pfizer	Biogen: Benepali®

MAK = monoklonaler Antikörper; TNF = Tumornekrosefaktor; RA = rheumatoide Arthritis; SpA = ankylosierende Spondylarthritis; PsA = Psoriasisarthritis; PJI = polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis bei Kindern; FAB-PEG = Pegyliertes Fab-Fragment. * = Zulassung nur in den USA und Schweiz, alle folgenden Angaben beziehen sich daher ggfs. auf die USA/Schweiz.

Tab. 1 TNF- α -Antikörper zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen in den USA und Europa.

auch im Verlauf gezeigt werden [16], weshalb das höher dosierte Induktionsschema mit 160/80 mg auch überwiegend verwendet wird. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche [17].

Mit **Golimumab** (Simponi®) steht seit Anfang 2014 ein weiterer subkutan zu verabreichender TNF- α -Blocker für die Behandlung der Colitis ulcerosa beim Erwachsenen zur Verfügung. In der Zulassungsstudie konnte ein signifikantes Ansprechen gezeigt werden [18]. Simponi® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Corticosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, nur unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Golimumab wird mit einer initialen Dosis von 200 mg s.c. verabreicht, gefolgt von 100 mg s.c. nach zwei Wochen. Patienten mit einem Gewicht von < 80 kg bekommen anschließend eine Erhaltungsdosis von 50 mg alle vier Wochen, bei einem Gewicht von > 80 kg ist eine Erhaltungsdosis von 100 mg alle vier Wochen vorgesehen [19].

Certolizumab Pegol (Cimzia®) ist in der Europäischen Union nicht zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen, da die EMA die Studienlage als nicht ausreichend ansah, wohl aber in der Schweiz und den USA (für die rheumatoide Arthritis ist Cimzia® in Deutschland zugelassen) [20]. Die empfohlene Anfangsdosis von Cimzia® bei erwachsenen Patienten beträgt 400 mg (ver-

abreicht in zwei subkutanen Injektionen zu je 200 mg) zu Beginn (Woche 0) und in den Wochen 2 und 4. Nach der Induktion beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Certolizumab bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn 400 mg alle vier Wochen.

Umgang mit Anti-TNF- α -Antikörpern

Die zur Verfügung stehenden Anti-TNF- α -Antikörper mit den unterschiedlichen galenischen Aufbereitungen erlauben eine auf das Krankheitsbild und die individuellen Patientenwünsche ausgerichtete Behandlung. Es müssen aber auch Ressourcen der Praxis/Klinik beachtet werden, so werden bei Infliximab für die durchzuführenden Infusionen entsprechend viele Infusionsplätze und auch Mitarbeiter/Assistenzpersonal benötigt, um die Betreuung der Patienten vor, während und nach der Infusion gewährleisten zu können.

Die Entscheidung, ob eine intravenöse oder eine subkutane Applikationsform gewählt wird, kann aber auch von anderen Faktoren beeinflusst werden. Patienten mit einer fraglichen Adhärenz zu der Medikation sollten eher einer i.v.-Applikation zugeführt werden. Bei Patienten, die z.B. beruflich viel reisen, kann die subkutane Applikation Vorteile haben. Aber auch die Angst der Patienten vor einer Selbstapplikation oder schlecht zu punktierende Venen können die Entscheidung beeinflussen, welches Arzneimittel verordnet wird.

Kann unter der Therapie mit einem Anti-TNF- α -Antikörper kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden oder zeigt sich ein sekundärer Wirkungsverlust, kann

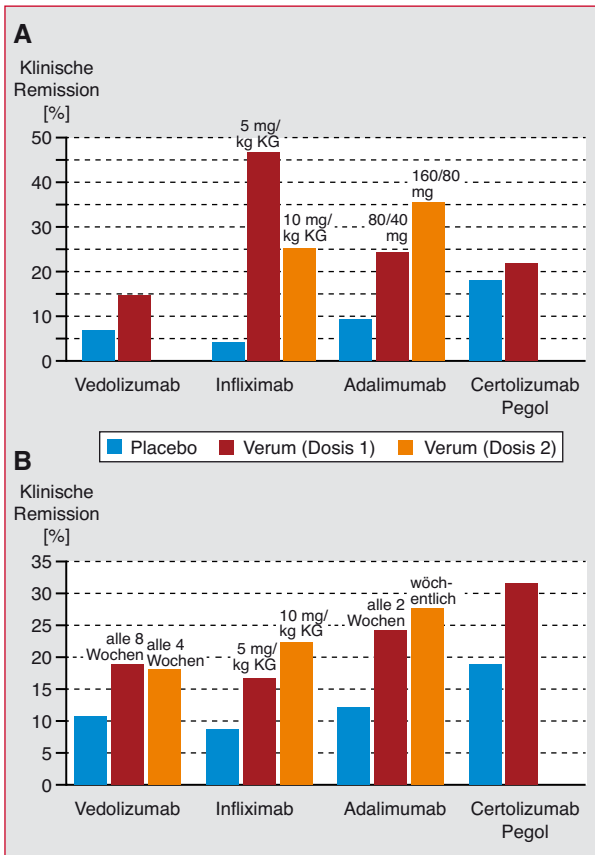


Abb. 2 Biologika bei Morbus Crohn. A) Remissionsinduktion, B) Remissionserhaltung in Bezug auf die Ausgangskohorte (Induktions- und Erhaltungstherapie) (nach Schreiber, Bokemeyer, ZfG 2015).

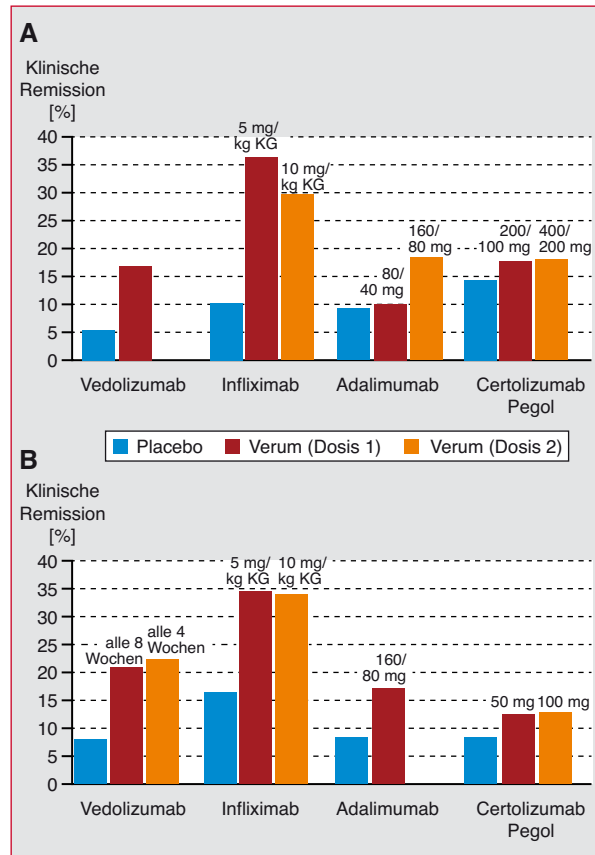


Abb. 3 Biologika bei Colitis ulcerosa. A) Remissionsinduktion, B) Remissionserhaltung in Bezug auf die Ausgangskohorte (Induktions- und Erhaltungstherapie) (nach Schreiber, Bokemeyer, ZfG 2015).

eine Kombination mit einem Immunsuppressivum oder aber ein Präparat-Wechsel in Erwägung gezogen werden. Daten aus den Zulassungsstudien für Adalimumab und Certolizumab Pegol zeigen, dass das Ansprechen auf den zweiten Anti-TNF- α -Antikörper geringer ist [20–23]. Eine retrospektive Studie mit 67 Patienten aus Frankreich, die sequenziell alle drei Anti-TNF- α -Präparate erhielten, zeigte aber, dass auch Patienten, die auf den ersten Anti-TNF- α -Antikörper nicht ansprechen, auf den zweiten oder dritten durchaus ansprechen können [24].

Mithilfe des therapeutischen Medikamenten-Monitorings (TDM) können die Konzentrationen der Wirkstoffe im Blut und damit die Bioverfügbarkeit, die wesentlich für die Wirksamkeit der Medikamente verantwortlich ist, überprüft werden. Diese Messung hilft bei der Entscheidung, ob innerhalb der Wirkstoffklasse gewechselt werden kann, eine Dosiserhöhung stattfinden oder bei einem pharmakodynamischen Problem besser ein Therapiewechsel in eine andere Biologika-Klasse erfolgen sollte. Die Bestimmung der Wirkstoffspiegel der Antikörper können im Alltag im Hinblick auf die weiteren Therapieentscheidungen helfen, sie werden in Deutschland von den Krankenkassen erstattet.

Die Anwendung der TNF- α -Antagonisten erfolgt in der Regel dauerhaft, um die Patienten langfristig in Remission zu halten, aber auch, um eine Progression der Erkrankung zu verhindern. Im Zusammenhang mit der Immunsuppression können sich aber auch Nebenwirkungen ergeben. Häufigere Nebenwirkungen können Infektionen, vor allem bakterielle oder virale Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Reaktionen an der Injektionsstelle oder allergische Reaktionen sein. Selten treten aufgrund der supprimierten Infektionsabwehr schwere Infektionen wie Sepsis, Tuberkulose oder schwere opportunistische Infektionen auf. Eine TNF- α -Inhibitor-Therapie kann auch eine Hepatitis B oder eine Tuberkuloseinfektion reaktivieren. Diese Problematik muss vor dem Beginn der Therapie mit den Patienten besprochen werden und es müssen diesbezüglich vor der Therapie abklärende Untersuchungen durchgeführt werden. Nicht selten können im Langzeitverlauf auch psoriasiforme Nebenwirkungen an der Haut als sogenannte „paradoxe Inflammationen“ unter TNF- α -Inhibitoren auftreten.

Die Induktion der Therapie mit Anti-TNF- α -Antikörpern gelingt häufig sehr gut. In der Remissionserhaltung können sich aber immer wieder Probleme ergeben, teil-

weise auch durch einen sekundären Wirkungsverlust durch *Anti-Drug*-Antikörper gegen den Wirkstoff oder durch andere Nebenwirkungen oder Komplikationen. Es gibt hierzu gute Daten, die dokumentieren, dass die Dosen der Anti-TNF- α -Antikörper häufiger angepasst werden müssen. In einer belgischen Kohorte wurde dies für Adalimumab exemplarisch dargestellt [25]. In dieser Beobachtung zeigte sich, dass in bis zu einem Drittel der Patienten mit Adalimumab eine Dosissteigerung von der klassischen zweiwöchigen subkutanen Gabe von 40 mg Adalimumab auf eine wöchentliche Gabe notwendig wurde. Möglicherweise ist hier aber auch die Dosis-Wirkungskurve der Anti-TNF- α -Antikörper-Therapie nach oben hin noch nicht abgeschlossen. Es laufen gerade hierzu Hochdosis-Studien insbesondere auch mit Adalimumab, um zu zeigen, was mit einer deutlich höher dosierten Induktions- und Erhaltungsdosis bei den Patienten noch zusätzlich zu erreichen ist. Insgesamt ist aber festzustellen, dass die Wirksamkeit unter *Real-World*-Bedingungen viel besser ist als unter den artifiziellen Bedingungen von Zulassungsstudien. In der deutschen Bio-Crohn-Studie [26] fand sich in einer Subkohorte von nahezu 400 Anti-TNF- α -naiven Patienten eine steroidfreie Remission nach Monat 6 in 67,5 % bei Adalimumab und bei 62,5 % bei Infliximab. Diese Werte lagen auch nach zwölf Monaten in einem ähnlichen Bereich und waren damit viel höher als in den Zulassungsstudien.

Patienten fragen immer wieder nach der Möglichkeit einer Beendigung einer Anti-TNF- α -Therapie. Bevor eine solche Anti-TNF- α -Therapie aber beendet werden kann, sollten die Patienten über einen längeren Zeitraum unter Anti-TNF- α -Antikörpern in kompletter Remission sein, also ohne Entzündungszeichen im Blut (CRP) oder im Stuhl (Calprotectin) und die Koloskopie sollte möglichst eine Mukosaheilung aufweisen. In der Stori-Studie wurde bei 115 Morbus-Crohn-Patienten, unter einer stabilen kombinierten Immunsuppression (Infliximab und Azathioprin) und zusätzlicher Steroidfreiheit von zumindest sechs Monaten die Infliximab-Therapie beendet. Bei 44 % der Patienten wurde nach einem Jahr ein Rezidiv festgestellt. Positiv war dabei aber, dass 88 % der Rezidiv-Patienten wieder ein Ansprechen auf die erneute Therapie mit Infliximab zeigten. Ungünstige Parameter, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden waren, waren Zeichen einer aktiven Entzündung zum Zeitpunkt des Absetzens von Infliximab (erniedrigtes Hämoglobin, erhöhtes CRP, erhöhtes Calprotectin und eine Aktivität bei der Koloskopie). Außerdem konnte Rauchen und der notwendige Einsatz von Steroiden bei Beginn der Anti-TNF- α -Therapie als prognostisch negative Faktoren erkannt werden [27].

Neue Biologika neben Anti-TNF- α -Wirkstoffen bei CED

Seit Mai 2014 gibt es ein weiteres Biologikum aus einer anderen Klasse als Anti-TNF- α -Wirkstoff zur Be-

handlung von Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa mit dem Wirkstoff **Vedolizumab** (Entyvio®). Während die bisher zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen verfügbaren Antikörper TNF- α blockieren, bindet der monoklonale Antikörper Vedolizumab das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin. Diesen Rezeptor benötigen die Lymphozyten, um in die Mukosa eindringen zu können. Damit ist Vedolizumab im Gegensatz zum nicht so spezifisch angreifenden Wirkstoff Natalizumab, welcher die entsprechenden Rezeptoren auch im Gehirn hemmt, eher „darmspezifisch“, denn Vedolizumab hemmt nur bestimmte Integrine, welche die Abwehrzellen für den Übertritt in die Darmmukosa benötigen. Der Wirkstoff Vedolizumab wurde für erwachsene Betroffene mit mittelschweren bis schweren Formen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa entwickelt, wobei die Stärke von Vedolizumab darin liegt, bei den Patienten, die anfangs angesprochen haben, die Remission weitgehend ohne Verluste im Verlauf längerfristig zu erhalten [28].

Im Dezember 2016 ist für den Morbus Crohn ein weiteres Biologikum von der EMA zugelassen und in Deutschland in den Markt eingeführt worden. **Ustekinumab** (Stelara®) hat in den Zulassungsstudien signifikant positive Effekte bei TNF- α -Therapie-naiven und TNF- α -vorbehandelten Morbus-Crohn-Patienten zeigen können. Ustekinumab ist, allerdings in deutlich niedrigerer Dosierung und ohne die hohe iv-Induktionsgabe in einer niedriger dosierten s.c.-Formulierung, schon länger bei der Psoriasis mit hoher Effektivität und guten *Safety*-Daten auch in Deutschland am Markt. Auch Ustekinumab scheint bei Morbus-Crohn-Patienten mit einer einmal induzierten Remission eine nachhaltige und anhaltende Remissionserhaltung bieten zu können. Laufende Phase-III-Studien zu Ustekinumab bei Colitis ulcerosa werden bald auch Daten zu einer möglichen Effektivität von Ustekinumab bei der Colitis ulcerosa liefern.

Durch die Markteinführungen von Vedolizumab und Ustekinumab sind die möglichen Biologika-Optionen bei den CED-Patienten deutlich ausgeweitet worden. Die jeweiligen Präparate müssen noch ihren Platz in den Therapiealgorithmen finden. Erweitert wird das Spektrum dann im Frühjahr 2018 durch die zu erwartende Zulassung eines neuen Januskinase-Hemmers von Pfizer (Tofacitinib) als *Small-molecule*-Wirkstoff. Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und die Preisgestaltung am Markt werden den jeweiligen Stellenwert der neuen Biologika und von Tofacitinib bestimmen.

Stellenwert der CED-Fachassistenz

Die Therapie dieser komplexen Krankheitsbilder stellt die gastroenterologische Fachpraxis/Ambulanz vor viele Herausforderungen. Assistenzpersonal nimmt heute in der Behandlung der CED-Patienten einen ganz anderen Stellenwert ein als in der Zeit vor den Biologika-Therapien. Infusionen müssen zubereitet und Patienten wäh-

rend der Infusionen qualifiziert überwacht werden. Zudem wird die Anleitung zur Selbstapplikation von Medikamenten in der Regel auch von spezialisiertem Fachpersonal vorgenommen. Medizinische Fachangestellte (MFAs) und anderes Assistenzpersonal erweisen sich in der komplexen CED-Behandlung immer mehr als wichtige Ansprechpartner für den Arzt und für die Patienten und sind ein wichtiges Element der Strukturqualität innerhalb des ärztlich koordinierten Betreuungsnetzes CED. So können Patientengespräche ergänzend zur ärztlichen Behandlung von spezialisierten MFAs durchgeführt und vorbereitet werden. Außerdem können Aufklärungen anhand von standardisierten Fragebögen von MFAs erläuternd vorbereitet werden.

Die Fortbildungsmöglichkeiten für Assistenzpersonal im Bereich CED haben sich in den letzten Jahren durch die Etablierung verschiedener Fortbildungsmaßnahmen nachhaltig ausgeweitet. Besonders hervorzuheben sind hier die Fortbildungen zur CED-Fachassistenz des Kompetenznetzes Darmerkrankungen (<http://www.kompetenznetz-ced.de>) mit Basis- und Aufbaukurs, sowie die 120-stündige Spezialisierungsqualifikation „Versorgungsassistenz CED“ der Ärztekammer Westfalen-Lippe, des Kompetenznetzes Darmerkrankungen und der Fachgesellschaft für Assistenzpersonal CED (FA-CED), die als einzige Spezialisierungsqualifikation im Bereich CED von einer Ärztekammer in Deutschland anerkannt ist, wodurch diese Qualifikationsmaßnahme „Versorgungsassistenz CED“ auch z.B. im Hinblick auf neue Selektivverträge mit den Krankenkassen sicher an Bedeutung gewinnen wird.

Entwicklung von Infliximab-Biosimilars

Seit Anfang 2015 sind *Biosimilars* zu Infliximab in Deutschland auf dem Markt. Die ersten beiden *Biosimilars* waren Inflectra[®] (Hospira, später von Pfizer vertrieben) und Remsima[®] (Mundipharma), wobei beide als CT-P13 aus dem identischen Entwicklungsprozess der Firma Celltrion in Südkorea stammen. Später wurde noch zusätzlich Flixabi[®] von der Firma Biogen als weiteres nicht komplett identisches Infliximab-*Biosimilar* von der EMA zugelassen. Die Zulassung dieser *Biosimilars* durch die EMA erfolgte durch ein verkürztes Zulassungsverfahren für *Biosimilars*. Bei CT-P13 wurde exemplarisch in einer Vergleichsstudie bei einem Kollektiv von Patienten mit rheumatoider Arthritis die Nicht-Unterlegenheit im Hinblick auf die Effektivität gezeigt [29] und zusätzlich wurde die Pharmakokinetik in einer weiteren Studie bei Patienten mit Morbus Bechterew überprüft [30]. Danach erfolgte durch den politisch gewollten verkürzten Zulassungsprozess die relativ rasche Zulassung der neuen Infliximab-*Biosimilars*, die dann mit einer Extrapolation der Zulassung auf alle Indikationen des Originalproduktes einherging.

Diese Extrapolation auf alle auch bei der *Biosimilar*-Zulassung nicht untersuchten Indikationen löste zu-

nächst große Skepsis bei den behandelnden Ärzten mit dem Ruf nach Zulassungsstudien für jede einzelne Indikation aus. Mit zunehmender klinischer Erfahrung in allen Indikationen wuchs allerdings das Vertrauen in die klinische Effektivität der Infliximab-*Biosimilars* auch in die übrigen, bei der Zulassung zunächst nicht untersuchten *Biosimilar*-Indikationen, so dass diese Bedenken zur Extrapolation im Verlauf der zunehmenden Erfahrungen kein relevantes Problem in der Diskussion mehr waren.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass auch die Originalpräparate (z.B. Remicade[®] und Humira[®]) im Laufe der Zeit Änderungen ihres Herstellungsprozesses erfahren haben, z.B. durch neue Zellkulturen, die bei der Herstellung verwendet werden und durch neue Prozessabläufe, die durch gesetzliche Vorgaben oder auch durch Verbesserung des Herstellungsverfahrens im Sinne eines *upscaling* vorgenommen wurden. Für Remicade[®] sind seit der Erstzulassung bis zu 40 solcher Änderungen des Herstellungsprozesses bei der EMA dokumentiert. Somit kann auch diskutiert werden, ob der Originator von heute möglicherweise auch nicht ganz gleich dem Originalpräparat Remicade[®] aus dem Jahr 1999 ist.

Klinischer Umgang mit *Biosimilars*

Ein Problem bei der Einführung der Infliximab-*Biosimilars* war letztlich eigentlich nicht die Neueinstellung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die Infliximab benötigen, sondern eher der potenzielle *Switch* von Patienten unter laufender Remicade[®]-Therapie auf ein *Biosimilar*. Hierzu gibt es jetzt vielfache Daten, die zeigen, dass bei einem solchen *Switch* keine Änderung der klinischen Entzündungsaktivität, der Inflammationsparameter (CRP und Calprotectin), der Medikamentenspiegel oder der Entwicklung von Antikörpern gibt [31, 32]. Bei diesen Daten fehlte aber bisher eine prospektive und randomisierte Studie zum *Switch*. Dazu wurden Ende 2016 die mit Spannung erwarteten Ergebnisse der ersten prospektiven Studie zu einem *Switch* bei Patienten unter Remicade[®] vorgestellt. In der NOR-SWITCH-Studie wurden Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder entzündlichen rheumatischen Erkrankungen unter einer stabilen Therapie mit Remicade[®], die seit sechs Monaten in Remission waren, zur weiteren Behandlung randomisiert entweder mit Remicade[®] weiterbehandelt oder auf das *Biosimilar* CT-P13 (Remsima[®]) gewechselt. Nach 52 Wochen fand sich dabei kein Unterschied bezüglich der Effektivität der Substanzen und es fanden sich auch keine Veränderungen bei den Medikamentenspiegeln oder bei der Antikörperbildung. Hieraus wurde gefolgert, dass das *Biosimilar* CT-P13 dem Original nicht unterlegen ist und dass darüber hinaus die Ergebnisse der Studie einen *Switch* auch aus nicht-medizinischen Gründen unterstützen würden [33].

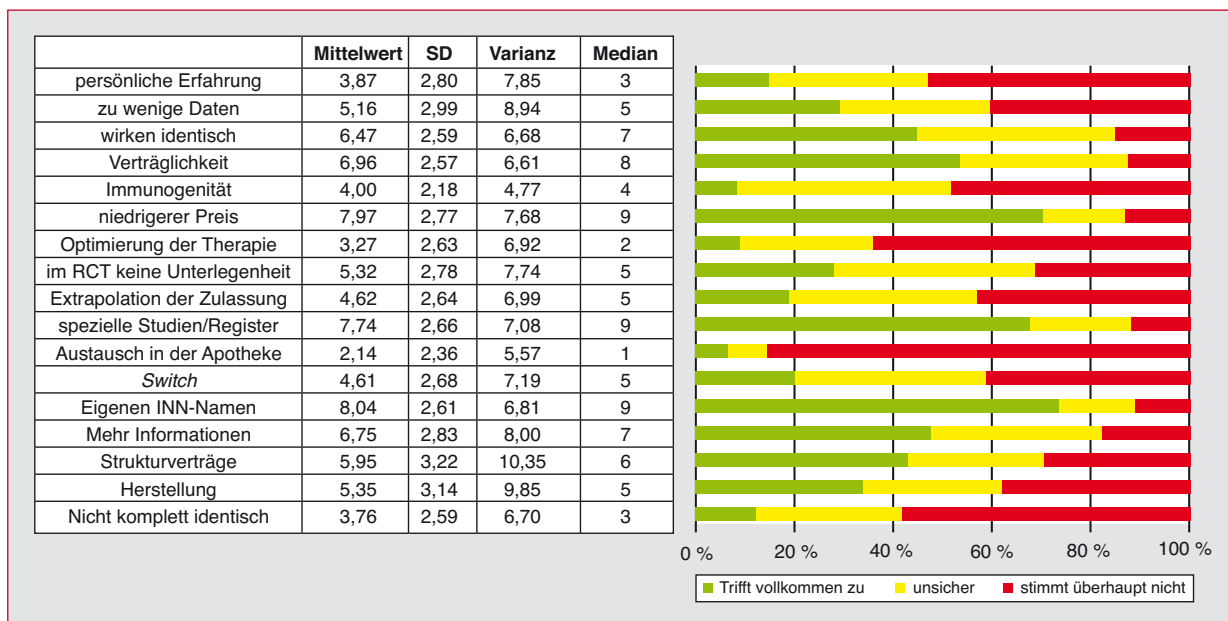


Abb. 4 Biosimilars-Umfrage in Deutschland 2016 (449 Teilnehmer). Beantwortung der Fragen mit einer Skala von 10 (trifft vollkommen zu) bis 1 (stimmt überhaupt nicht); (nach Bokemeyer, Dignass, Schreiber; ZfG 2016).

Diese Probleme im Umgang mit *Biosimilars* spiegeln sich auch in den Ergebnissen einer großen Umfrage (n = 449) bei deutschen Gastroenterologen wider. Hier sehen die meisten Ärzte die *Biosimilars* als wichtigen Beitrag zu einer möglichen Kosteneinsparung, darüber hinaus werden aber auch Studien und Register gefordert, die die Therapieeinführung von *Biosimilars* begleiten (Abb. 4) [34].

Von den Kostenträgern wird unter wirtschaftlichen Aspekten die vermehrte Verordnung von *Biosimilars* eingefordert. Bei einer Neueinstellung auf einen TNF- α -Inhibitor stellt das sicher kein relevantes Problem dar. Viel diskutiert wird aber der *Switch* vom Originator auf ein *Biosimilar*. Patienten kennen Generika von vielen anderen Wirkstoffen, nach bisherigen Erfahrungen mit den Generika scheinen sie einem Wechsel auf ein *Biosimilar* zur Behandlung der CED nicht besonders skeptisch gegenüber zu stehen. Wichtig ist es aber, die Gründe für die Umstellung offen mit den Patienten zu besprechen. Es gibt scheinbar relativ wenig Bedenken seitens der Patienten, ob das *Biosimilar* eventuell schlechter wirkt, oder es zu Nebenwirkungen durch die Umstellung kommen könnte. In verschiedenen Studien konnte inzwischen auch gezeigt werden, dass der Wechsel auf ein *Biosimilar* relativ problemlos ist, es kam weder zu häufigeren Nebenwirkungen noch zu einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie [35, 36]. Es bleibt aber das Grundproblem bestehen, dass ein solcher *Switch* bei Patienten in Remission, wenn es dann individuell zu einer Verschlechterung kommt, immer auf den *Switch* bezogen werden würde, sodass der behandelnde Arzt nicht gewinnen, sondern ei-

gentlich bei einigen Patienten nur verlieren kann, weshalb die Liebe der behandelnden Gastroenterologen zum *Switch* eher verhalten ist. Auch hier werden die zunehmenden Erfahrungen die Problematik in der Zukunft glätten helfen.

Der *Switch* von Remicade® zu *Biosimilars* ist für die Krankenkassen wegen der bestehenden Rabattverträge mit den *Biosimilar*-Herstellern relevant, allerdings gibt es hier keine einheitliche Regelung für Deutschland. Bei der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) gibt es beispielsweise eine Arzneimittelvereinbarung, wonach 2017 mehr als 65 % der Biologika aus der Gruppe der eher preisgünstigeren Biologika (Infliximab-*Biosimilars* oder Golimumab) kommen sollen. Bei den Infliximab-Verordnungen, hier insbesondere bei den Neu-Einstellungen, sollen mehr als 75 % Infliximab-*Biosimilars* verordnet werden. Probleme im Hinblick auf die preisbewusste Verordnung ergeben sich für die Verordner aus der für sie nicht klar ersichtlichen Preiskalkulation, da die Rabattverträge mit den Kostenträgern teilweise geheim sind und die Lauer-Liste hier nicht die von den Krankenkassen wirklich gezahlten Beträge wiedergibt.

Heute stehen zahlreiche unterschiedliche Therapieansätze zur Verfügung, die eine hohe Effektivität bei der CED-Behandlung erreichen lassen. Die Therapieentscheidungen werden individualisiert getroffen, die Erkrankung mit Aktivität, Ausbreitung, Komplikationen und bisherigem Krankheitsverlauf, die Besonderheiten des jeweiligen Biologikums mit Wirkungsweise, Applikationsweg und *Safety*-Profil müssen dabei bei jedem Patienten berücksichtigt werden.

Neue CED-Selektiv-Verträge mit den Kostenträgern

Durch die Einführung der *Biosimilars* kam Bewegung in die Diskussionsqualität zwischen behandelnden Gastroenterologen und Kostenträgern. Beide kamen aufeinander zu und hieraus ergaben sich weitere Verhandlungen, die dann auch zu Selektiv-Verträgen, einerseits einem CED-Selektiv-Vertrag mit der Barmer Krankenversicherung und andererseits einem zweiten Selektiv-Vertrag für Patienten unter einer Biologika-Therapie mit der Techniker Krankenkasse führten.

Die Bedeutung dieses bundesweit gültigen Biologika-Vertrages mit der Techniker Krankenkasse wurde durch den Beitritt von weiteren Krankenkassen, wie z.B. der DAK Gesundheit oder der BKK Mobil Oil, in ihrer Bedeutung deutlich verstärkt. Diese vertraglichen Vereinbarungen haben zum Ziel, unter primärer Berücksichtigung der Therapienotwendigkeiten für den CED-Patienten die Biologika-Therapie, insbesondere die Therapie mit *Biosimilars* auch im Sinne der Kostenträger kosteneffektiver zu machen und aber auch die krankheitsbedingten Notwendigkeiten der Patienten berücksichtigen zu können. Durch diese Maßnahmen ergeben sich einerseits neue extrabudgetäre Mittel für die Unterstützung der „sprechenden Medizin“ und andererseits neben den sicher bestehenden Einsparungen der Kostenträger auch neue Ressourcen, die letztlich den Patienten z.B. durch die mögliche häufigere Anwendung von Biologika, da z.B. im Rahmen des Barmer-Vertrags für die teilnehmenden Ärzte auf eine Wirtschaftlichkeitsprüfung im Hinblick auf die Verordnung von Biologika verzichtet wurde, zu Gute kommen können. Bei diesen Selektiv-Verträgen zeigen sich jetzt auch neue Entwicklungen, die zu einer erweiterten Verbreitung dieser Verträge beitragen werden, mit einer Weiterentwicklung weg von einer reinen Steuerung mit Zielvorgaben zur Anwendung von *Biosimilars* hin zu einer Steuerung mit Qualitätsverbesserungen in der CED-Therapie- und Betreuungslandschaft.

Ein ganz wichtiger Faktor bei diesen neuen, sich in der Diskussion befindlichen Selektiv-Verträgen mit den Krankenkassen ist aber auch die Einbindung der „IBD-Nurse“ im Sinne einer Unterstützung in der Behandlung der Patienten mit CED und insbesondere der Patienten mit Biologika durch Assistenzpersonal, um so die zeitlichen Ressourcen der behandelnden Gastroenterologen zu optimieren und die Behandlungsqualität der CED-Patienten im ärztlich gelenkten Betreuungsnetz CED zu verbessern. Hier ist die Initiative des Kompetenznetz Darmerkrankungen und der FA-CED, die gemeinsam mit der Ärztekammer Westfalen-Lippe ein 120-stündiges Curriculum zur Weiterentwicklung einer spezialisierten „CED-Versorgungsassistenz“ auf den Weg gebracht haben, von großer Bedeutung. Dieses bisher jährlich einmal durchgeführte Curriculum wird in diesem Jahr zum vierten Mal stattfinden und es

gibt jetzt auch nachhaltig positive Signale für die anstehende erfolgreiche Umsetzung einer bundesweiten Ausweitung im Bereich der Bundesärztekammer.

Ausblick

Durch die Einführung der Anti-TNF- α -Antikörper und die zusätzliche Zulassung von neuen Biologika haben sich in der Therapie der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen völlig neue Möglichkeiten ergeben, die eine verbesserte Krankheitskontrolle bei weniger potenziellen Nebenwirkungen erlauben. Hierbei müssen die Biologika in ein therapeutisches Gesamtkonzept mit einbezogen werden, welches den multidisziplinären Therapieansatz und hier auch insbesondere die Begleitung durch den Abdominalchirurgen mit einbezieht. Aber hat das dann auch den natürlichen Verlauf der Erkrankungen in der Biologika-Ära geändert? Hierzu gibt es eine Untersuchung aus den Niederlanden [37], die zeigte, dass das Krankheitsverhalten im Hinblick auf den strukturierenden oder penetrierenden Verlauf in der Ära vor Biologika und der Biologika-Ära keine grundsätzliche Veränderung zeigte. Es ist aber zu konstatieren, dass in der Biologika-Ära das Risiko einer akuten chirurgischen oder stationären Behandlung deutlich niedriger war, was dafür spricht, dass hier eine bessere Krankheitskontrolle durch die Biologika erreicht werden konnte, was sich nicht nur im Hinblick auf die verringerte klinische Krankheitsaktivität, sondern auch in einer Verbesserung im Hinblick auf die psychosozialen Belange und Teilhabestörungen zeigt.

Zitierte Literatur

- [1] Ott, C., Obermeier, F., Thiel, S., et al.: The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 20 (2008), 917–923.
- [2] Timmer, A.: Epidemiologie der CED. In: Hoffmann, J.C., Kroesen, A.J., Klump, B. (eds): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Handbuch für die Praxis. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2009), 8–24.
- [3] Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., et al.: Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142 (2012), 46–54.e42; quiz e30.
- [4] Loftus, C.G., Loftus Jr., E.V., Harmsen, W.S., et al.: Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm. Bowel Dis.* 13 (2007), 254–261.
- [5] Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., et al.: Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm. Bowel Dis.* 12 (2006), 543–550.
- [6] Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., et al.: Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand. J. Gastroenterol.* 42 (2007), 602–610.
- [7] Ghosh, S., Mitchell, R.: Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J. Crohn's Colitis* 1 (2007), 10–20.
- [8] Peyrin-Biroulet, L., Van Assche, G., Sturm, A., et al.: Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients

- and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. *Dig. Liver Dis.* 48 (2016), 601–607.
- [9] Schreiber, S., Dignass, A.U., Hartmann, H., et al.: Current position on Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Z. Gastroenterol.* 53 (2015), 591–602.
- [10] D'Haens, G., Van Deventer, S., Van Hogezand, R., et al.: Endoscopic and histological healing with Infliximab antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 116 (1999), 1029–1034.
- [11] Hanauer, S.B., Feagan, B.G., Lichtenstein, G.R., et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 359 (2002), 1541–1549.
- [12] Rutgeerts, P., D'Haens, G., Targan, S., et al.: Efficacy and safety of retreatment with antitumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117 (1999), 761–769.
- [13] Remicade® Fachinformation.
- [14] Hanauer, S.B., Sandborn, W.J., Rutgeerts, P., et al.: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 130 (2006), 323–333.
- [15] Sandborn, W.J., Colombel, J.F., D'Haens, G.: One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 37 (2013), 204–213.
- [16] Lichtenstein, G.R., Panaccione, R., Mallarkey, G.: Efficacy and Safety of Adalimumab in Crohn's Disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 1 (2008), 43–50.
- [17] Humira® Fachinformation.
- [18] Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Marano, C., et al.: Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 146 (2014), 85–95.
- [19] Simponi® Fachinformation.
- [20] Schreiber, S., Khaliq-Kareemi, M., Lawrance, I.C., et al.: Maintenance therapy with certolizumabpegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 357 (2007), 239–250.
- [21] Colombel, J.F., Sandborn, W.J., Rutgeerts, P., et al.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132 (2007), 52–65.
- [22] Sandborn, W.J., Rutgeerts, P., Enns, R., et al.: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146 (2007), 829–838.
- [23] Sandborn, W.J., Abreu, M.T., D'Haens, G., et al.: Certolizumabpegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8 (2010), 688–695 e682.
- [24] Allez, M., Vermeire, S., Mozziconacci, N., et al.: The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 31 (2010), 92–101.
- [25] Baert, F., Glorieux, E., Reenaers, C., et al.: Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J. Crohns Colitis* 7 (2013), 154–160.
- [26] Bokemeyer, B., Hardt, J., Hüppe, D., et al.: Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *J. Crohns Colitis* 7 (2013), 355–368.
- [27] Louis, E., Mary, J.Y., Vernier-Massouille, G., et al.: Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142 (2012), 63–70.e5; quiz e31.
- [28] Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Rutgeerts, P., et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 369 (2013), 711–721.
- [29] Yoo, D.H., Hrycaj, P., Miranda, P., et al.: A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 72 (2013), 1613–1620.
- [30] Park, W., Hrycaj, P., Jeka, S., et al.: A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheum. Dis.* 72 (2013), 1605–1612.
- [31] Smits, L.J., Derikx, L.A., de Jong, D.J., et al.: Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J. Crohns Colitis* 10 (2016), 1287–1293.
- [32] Kolar, M., Duricová, D., Brotlik, M., et al.: Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab (Remicade®) to biosimilar infliximab (Remsima®) is effective and safe. Proceedings from the European Crohn's and Colitis Organisation; March 16–19, 2016; Amsterdam, The Netherlands. Abstract DOP032.
- [33] Jørgensen, K.K., Olsen, I.C., Goll, G.L., et al.: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 389 (2017), 2304–2316.
- [34] Bokemeyer, B., Dignaß, A., Schreiber, S.: Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Experiences and perceptions of German gastroenterologists. *Z. Gastroenterol.* 55 (2017), 369–374.
- [35] Kolar, M., Duricova, D., Bortlik, M., et al.: Infliximab Biosimilar (Remsima®) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. *Dig. Dis.* 35 (2017), 91–100.
- [36] Jørgensen, K., et al.: 'LB15 – Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: results from the 52-week randomized NOR-SWITCH trial.' Abstract presented at the United European Gastroenterology (UEG) Week meeting 2016, 15–19 October, Vienna, Austria.
- [37] van den Heuvel, T.R., Jonkers, D.M., Jeuring, S.F., et al.: Cohort Profile: The Inflammatory Bowel Disease South Limburg Cohort (IBDSL). *Int. J. Epidemiol.* 46 (2017), e7, doi: 10.1093/ije/dy0088.

Die Autoren:



Petra Hartmann; 1983–1985 Ausbildung zur Arzthelferin; seit 1988 Tätigkeit in der Gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis Minden; 2003 Fortbildung zur Study Nurse (AGAH); seit 2007 CED-Fachassistenz; seit 2014 Versorgungsassistenz CED. 1. Vorsitzende FA-CED e.V. (Fachgesellschaft für Assistenzpersonal – Chronisch entzündliche Darmerkrankungen).



PD Dr. Bernd Bokemeyer; seit 1988 niedergelassener Gastroenterologe in Minden, mit Schwerpunkt in der Behandlung von CED-Patienten und der Durchführung von klinischen Studien (Phase I–IV); 2014 Habilitation an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Fachgruppenkoordinator CED im bng und 1. Vorsitzender des Kompetenznetz Darm-erkrankungen.

Anschrift:
PD Dr. med.
Bernd Bokemeyer
Gastroenterologische
Gemeinschaftspraxis
Minden
Uferstr. 3
32423 Minden
bernd.bokemeyer
@t-online.de