

**Diplomarbeit**

**Therapiemethoden bei chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Magdalena Leitgeb**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl

25.11.2024, Graz

---

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 25.11.2024

Magdalena Leitgeb eh.

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gallistl Siegfried meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Seine unkomplizierte Zusammenarbeit, sein wertvolles Feedback und seine wissenschaftliche Expertise haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt hat, und ohne die ich es nie so weit gebracht hätte. Ihre unermüdliche Geduld und ihre bedingungslose Unterstützung haben mir den Rücken, besonders in stressreichen Zeiten, gestärkt. Auch meiner Schwester Stefanie möchte ich von Herzen danken. Sie war stets an meiner Seite, hat mich immer wieder motiviert und mit ihrer positiven Energie dazu beigetragen, dass ich nicht aufgegeben habe. Meiner gesamten Familie danke ich dafür, dass sie immer an mich geglaubt und mir den Raum gegeben hat, meine Ziele zu verfolgen.

Ebenso danke ich auch meinem Freund Thomas, der mich in den letzten zwei Jahren in jeder Hinsicht unterstützt hat. Jede meiner Unsicherheiten und jeden Breakdown hast du mit Liebe und Geduld aufgefangen und mir immer wieder gezeigt, dass ich es schaffen kann. Ohne dich wäre dieser Weg deutlich schwerer gewesen.

Auch meiner langjährigen Freundin Natalie möchte ich danken. Natalie war nicht nur privat stets an meiner Seite, sondern war auch während des Studiums eine große Unterstützung. Mit ihrem kritischen Blick und ihrem ehrlichen Feedback hat sie dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit erfolgreich abschließen konnte.

## Zusammenfassung

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), auch bekannt als chronisch entzündliche Darmerkrankungen, stellen bei pädiatrischen Patient\*innen komplexe Krankheitsbilder dar, die eine sorgfältige und individuelle Behandlung erfordern. Diese Arbeit bietet eine umfassende Analyse der Therapiemöglichkeiten für pädiatrische Patient\*innen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Da derzeit keine kurativen Therapieansätze verfügbar sind, besteht die Behandlung aus einer zweiphasigen Strategie, die sowohl eine Induktions- als auch eine Remissionstherapie umfasst. Die Induktionstherapie zielt darauf ab, die akute entzündliche Aktivität zu kontrollieren und eine klinische Remission zu erreichen. In der anschließenden Remissionstherapie liegt der Schwerpunkt auf der langfristigen Kontrolle der Krankheit und der Hemmung der Krankheitsprogression.

Bei pädiatrischen Patient\*innen mit Morbus Crohn umfasst die Induktionstherapie die Anwendung einer enteralen Ernährungstherapie (EET). Zusätzlich kommen 5-Aminosalicylate (5-ASA) und Kortikosteroide zum Einsatz. Bei schweren Verläufen werden Immunmodulatoren, Biologika wie TNF-Alpha-Hemmer (TNF- $\alpha$ ) oder Thiopurine eingesetzt. Biologika haben die Therapie revolutioniert und haben sich sowohl in der Induktion als auch in der Remissionserhaltung als wirksam erwiesen.

In der Behandlung der pädiatrischen Colitis ulcerosa werden ähnliche pharmakologische Strategien angewendet. Auch hier kommen Kortikosteroide und 5-Aminosalicylate zum Einsatz. In der Erhaltungsphase werden häufig Immunmodulatoren oder Biologika eingesetzt. Wenn die medikamentöse Therapie keine ausreichende Wirkung zeigt, wird eine operative Intervention als letzter Behandlungsansatz in Betracht gezogen.

Eine erfolgreiche Therapie erfordert eine individualisierte Herangehensweise, welche die Krankheitsaktivität, das Ansprechen auf frühere Therapien, das Wachstum und die Entwicklung des Kindes sowie das Vorhandensein von Begleiterkrankungen berücksichtigt. Die Behandlung sollte regelmäßig überprüft und angepasst werden, um optimale Ergebnisse zu erzielen und Nebenwirkungen zu minimieren. Eine multidisziplinäre Betreuung, die verschiedene Fachgebiete wie Pädiatrie, Gastroenterologie, Ernährung und Psychologie vereint, ist entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung und die Verbesserung der Lebensqualität dieser Patient\*innengruppe.

## **Abstract**

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), collectively known as inflammatory bowel diseases (IBD), present significant challenges and require therapeutic strategies to manage symptoms and improve outcomes. This paper focuses on the treatment of pediatric patients with IBD. Currently, there are no curative therapies; thus treatment encompasses both induction and maintenance therapy. The induction therapy aims to control acute inflammatory activity and induce clinical remission. The goal of maintenance therapy is to maintain long-term disease control, suppress inflammation and promote mucosal healing.

Initial treatment for mild to moderate Crohn's disease often involves 5-aminosalicylates (5-ASAs) and corticosteroids to induce remission, while immunomodulators, such as thiopurines and methotrexate, are used for moderate to severe cases in Crohn's disease. Additionally, enteral nutrition therapy (EET) is frequently used as an effective alternative. Biologic therapies, including TNF- $\alpha$  inhibitors, have revolutionized the management of inflammatory bowel diseases, particularly in moderate to severe cases and refractory Crohn's disease. These targeted therapies can suppress inflammation by blocking immune pathways, thereby promoting mucosal healing and reducing flare-ups.

In ulcerative colitis, similar pharmacological strategies are employed. In the induction therapy, corticosteroids and 5-aminosalicylic acids are typically used to manage acute inflammation and achieve clinical remission. In cases of moderate to severe disease, immunomodulators and biologic agents are incorporated to enhance treatment efficacy and are frequently used during the maintenance phase to sustain remission. The final step in the therapy of ulcerative colitis is surgical intervention, typically involving colon resection.

Successful therapy requires an individualized approach that considers disease activity, response to previous therapies, the child's growth and development, and the presence of comorbidities. Treatment should be regularly reviewed and adjusted to achieve optimal outcomes and minimize side effects. A multidisciplinary approach, incorporating various specialties such as pediatrics, gastroenterology, nutrition, and psychology, is essential for successful treatment and for improving the quality of life for this patient population.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	IV
Abstract.....	V
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	IX
Tabellenverzeichnis .....	X
Einleitung.....	1
Material und Methoden .....	3
1. Definition.....	4
2. Epidemiologie/Inzidenz.....	4
3. Ätiologie und Pathogenese .....	5
4. Symptomatik.....	9
4.1. Intestinale Manifestation .....	9
4.2. Extraintestinale Manifestation.....	10
5. Diagnostik.....	12
5.1. Anamnese .....	12
5.2. Körperliche Untersuchung.....	13
5.3. Laborparameter.....	13
5.4. Stuhluntersuchungen .....	14
5.5. Bildgebende Verfahren.....	15
5.5.1. Endoskopie .....	15
5.5.2. Sonographie .....	15
5.5.3. MRT des Dünndarms.....	16
5.5.4. Andere Bildgebende Verfahren .....	16
6. Systeme zur Bewertung der Krankheitsaktivität .....	17
6.1. Pädiatrischer Aktivitätsindex Morbus Crohn (PCDAI).....	17
6.2. Pädiatrischer Aktivitätsindex Colitis Ulcerosa (PUCAI) .....	17
6.3. Paris Kriterien.....	19
7. Therapie.....	22
7.1. Induktionstherapie .....	23
7.1.1. Ernährungstherapie.....	26
7.1.1.1. Exklusive enterale Ernährung (EET).....	26

7.1.1.2.	Partielle enterale Ernährung (PET).....	27
7.1.2.	Kortikosteroide .....	28
7.1.2.1.	Prednisolon/Methylprednisolon.....	29
7.1.2.2.	Budesonid.....	30
7.1.3.	Aminosalizylate.....	31
7.1.4.	Antibiotika.....	32
7.1.5.	Biologika/Anti-TNF-Therapie.....	33
7.1.5.1.	Infliximab (IFX) .....	33
7.1.5.2.	Adalimumab (ADA) .....	35
7.1.5.3.	Ustekinumab/Vedolizumab .....	35
7.1.6.	Probiotika.....	35
7.1.7	Operation .....	36
7.2.	Erhaltungstherapie.....	37
7.2.1.	Methotrexat.....	38
7.2.2.	Aminosalizylate.....	39
7.2.3.	Thiopurine .....	40
7.2.4.	Mycophenolat-Mofetil.....	41
7.2.5.	Biologika/Anti-TNF-Inhibitoren.....	41
7.2.5.1.	Infliximab .....	42
7.2.5.2.	Adalimumab .....	42
7.2.6.	Calcineurin-Inhibitoren .....	43
7.2.6.1.	Ciclosporin A.....	43
7.2.6.2.	Tacrolimus .....	43
7.2.7.	Diätische Maßnahmen .....	43
7.3.	Begleitende Interventionen.....	44
7.3.1.	Nährstoffmanagement .....	44
7.3.2.	Psychosoziale Unterstützung.....	45
7.3.3.	Mikrobiomtherapie .....	45
7.3.4.	Stammzelltherapie .....	46
7.4.	Evaluierung der Therapieerfolge.....	46
	Diskussion/Schlussfolgerung.....	47
	Literaturverzeichnis .....	48

## Abkürzungen und deren Erklärung

5-ASA.....	5-Aminosalicylate
ADA.....	Adalimumab
AZA.....	Azathioprin
CED.....	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CU.....	Colitis Ulcerosa
ECCO.....	europäische Crohn- und Colitis-Organisation
EET.....	exklusive enterale Ernährungstherapie
EMA.....	European Medicines Agency
ESPGHAN.....	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FC.....	fäkale Calprotectin
FDA.....	Food and Drug Administration
IFX.....	Infliximab
IL-1.....	Interleukin-1
IL-2.....	Interleukin-2
MC.....	Morbus Crohn
MMF.....	Mycophenolat-Mofetil
MTX.....	Methotrexat
NF- $\kappa$ B.....	nukleären Faktor kappa B
PCDAI.....	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
pCED.....	pädiatrische chronisch entzündliche Darmerkrankungen
PET.....	partielle enterale Ernährung
PUCAI.....	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RCT.....	randomisierte kontrollierte Studie
TNF- $\alpha$ .....	Tumor-Nekrose-Faktor Alpha

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Morbus Crohn NOD2 Pathway (10).....	6
Abbildung 2 CED Pathogenese (9) .....	7
Abbildung 3 Algorithmus zur Diagnose einer pädiatrischen CED (1).....	12
Abbildung 4 Lokalisation (L) bei MC und Ausdehnung (E) bei CU (44) .....	21
Abbildung 5 Induktionstherapie Morbus Crohn.....	23
Abbildung 6 Induktionstherapie Colitis ulcerosa .....	25

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 mögliche extraintestinale Manifestationen .....	11
Tabelle 2 Pädiatrischer Aktivitätsindex Colitis Ulcerosa.....	18
Tabelle 3 Paris Kriterien für Morbus Crohn.....	19
Tabelle 4 Paris Kriterien für Colitis ulcerosa .....	20
Tabelle 5 Reduktion der Kortikosteroide abhängig vom Gewicht.....	29

## Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Kindesalter stellen eine komplexe Krankheitsgruppe dar. Das Thema hat eine sehr große Bedeutung in der pädiatrischen Gastroenterologie, da chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter in etwa 20% der Fälle bereits in den ersten zwei Lebensdekaden diagnostiziert werden. Davon präsentieren sich 4% vor dem 5. und 18% bereits vor dem 10. Lebensjahr. Durch den chronischen und vor allem rezidivierenden Verlauf kann es zu körperlichen, psychosozialen und beruflichen Entwicklungseinschränkungen kommen. Kinder haben sehr häufig einen aggressiveren Verlauf als im Vergleich Erwachsene über 18 Jahre. Gerade innerhalb der pädiatrischen Gastroenterologie zeigte sich ein Trend hin zur Verschiebung zum Beginn im jüngeren Lebensalter. (2, 3)

Im pädiatrischen Kontext gewinnt eine pCED immer mehr an Bedeutung, da die Diagnoserate in den jüngeren Jahren steigt. Mehrere Studien zeigen, dass im Kindesalter der Beginn einer CED ein anderes Krankheitsbild und eine aggressivere Entwicklung aufzeigt als der Ausbruch bei Erwachsenen. CEDs, welche bereits im frühen Kindesalter beginnen, sind vermehrt assoziiert mit einem schwerwiegenderen Verlauf, erhöhter Krankheitsaktivität und vermehrter Komplikationsrate im Vergleich mit CEDs, welche sich erst im Erwachsenenalter manifestieren. (7)

Bei der Mehrzahl der Patient\*innen im Kindes- und Jugendalter zeigt sich bei der Diagnosestellung bereits ein sehr ausgedehnter Darmbefall, weshalb hier vor allem Verbesserungsbedarf bei der Diagnostik als auch bei der Einhaltung der therapeutischen Leitlinien zu sehen ist. (4)

Aufgrund der stetig steigenden Zahlen und der Dominanz im Kindesalter, ist es wichtig zu wissen, wie diese Erkrankung behandelt werden kann und welche neuen Therapieformen derzeit vermehrt im pädiatrischen Bereich zur Anwendung kommen. Die heutige Behandlung stellt weiterhin eine Herausforderung dar, sie erfordert eine gezielte, kindgerechte Strategie, die darauf abzielt, den entzündlichen Prozess effektiv zu kontrollieren, das Wachstum des Kindes zu unterstützen und gleichzeitig die Lebensqualität zu verbessern. Meine Arbeit soll einen Überblick über die bereits erforschten Therapieoptionen bieten und Forschungslücken aufzeigen, um eine Verbesserung in der pädiatrischen Gastroenterologie zu erreichen und die Therapie schrittweise zu

individualisieren. Diese Arbeit widmet sich einer umfassenden Untersuchung der bereits etablierten Therapieansätze sowie der noch in der Forschung befindlichen Ansätze. Das Spektrum der Ansätze ist dabei äußerst komplex und vielfältig. Die Arbeit strebt durch eine umfassende Analyse darauf an, die Wirksamkeit und Sicherheit zu beleuchten und gleichzeitig auch Forschungslücken zu identifizieren sowie neue, innovative Wege für die pädiatrische CED-Therapie aufzuzeigen.

Ich strebe danach, die bestehenden Ergebnisse zu vertiefen und einen Beitrag zur Identifikation zukünftiger Forschungsfelder zu leisten.

## **Material und Methoden**

Der theoretische Kern der Arbeit stützt sich auf eine systematische, ausführliche Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken PubMed®, Google Scholar®, UpToDate®, Cochrane Library® und Thieme-eRef®. Für die Sicherstellung des aktuellen Wissensstands wurde besonderes Augenmerk auf die Aktualität und Relevanz der ausgewählten Literatur gelegt. Um die Verlässlichkeit und Repräsentativität der Quellen zu gewährleisten, wurden ausschließlich Publikationen der letzten 20 Jahre (2003–2023) einbezogen.

Weiters dient als Grundlage der Literaturrecherche aktuelle Literatur aus Fachbüchern, medizinischen Fachzeitschriften und deutsch- bzw. englischsprachigen Publikationen. Weitere Daten werden aus den Datenbanken Mesh, Google Scholar und den aktuellen Leitlinien herangezogen. Ebenso werden die Daten aus „Kinderformularium“ und „British National Formulary for Children“ verwendet. Zudem werden die aktuellen Leitlinien von ECCO und ESPHAGN zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen verwendet.

## 1. Definition

Zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zählen Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) sowie die unklassifizierte Kolitis, welche als noch nicht näher eingrenzbar Zwischenform gilt (CED-U).

Morbus Crohn gilt als eine chronische granulomatöse Entzündung, welche den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann. Die Entzündung der Schleimhaut kann daher von der Mundhöhle bis zum After vorkommen. Charakteristisch für Morbus Crohn ist das diskontinuierliche Befallsmuster, bei dem erkrankte Segmente des Darms von gesunden Abschnitten unterbrochen werden, ein Phänomen, das als "Skip-Läsionen" bezeichnet wird. Es kommt zu einem transmuralen Befall der Darmwand. Darüber hinaus weist diese Erkrankung die Besonderheit auf, dass sie auch extraintestinale Manifestationen verursachen kann, die potenziell schwerwiegend sind. (5)

Colitis ulcerosa befällt primär nur den Darm und ist durch eine kontinuierliche Entzündung der Schleimhaut gekennzeichnet. Im Gegensatz zu Morbus Crohn beschränkt sich die Entzündung auf die innere Mukosa- und Submukosaschicht der Darmwand. Der Beginn zeigt sich oft rektal mit einer kontinuierlichen Ausbreitung nach proximal. Die Erkrankung verläuft typischerweise in Schüben und geht mit Symptomen wie blutigem Durchfall und Bauchschmerzen einher. Auch bei dieser CED kann es zu extraintestinalen Manifestationen kommen, ist jedoch weit seltener als bei Morbus Crohn. (6)

In etwa 10% der Fälle kann nicht eindeutig zwischen einer MC und einer CU unterschieden werden. Dann spricht man von dem Krankheitsbild der CED-U. (5)

## 2. Epidemiologie/Inzidenz

Österreich liegt derzeit bei der Inzidenz der CED im pädiatrischen Bereich mit 12/100000 im oberen Segment der Industrienationen. Es konnte im letzten Jahrzehnt ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenzraten beobachtet werden. 25% der CEDs präsentieren sich vor dem 20. Lebensjahr. Seltene Formen einer CED zeigen sich bereits kurzzeitig nach der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten bis Lebensjahre. (7)

### 3. Ätiologie und Pathogenese

Bei CEDs handelt es sich um immunvermittelte Erkrankungen, die zu den Autoimmunerkrankungen zählen. Die Ätiologie ist bislang nicht vollständig geklärt.

Mit Hilfe der von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) konnten bereits mehrere wichtige Risikofaktoren zur Entstehung einer CED identifiziert werden. Eine wichtige Schlüsselrolle wurde hier den sogenannten Kandidatengenomen zugeschrieben. (8)

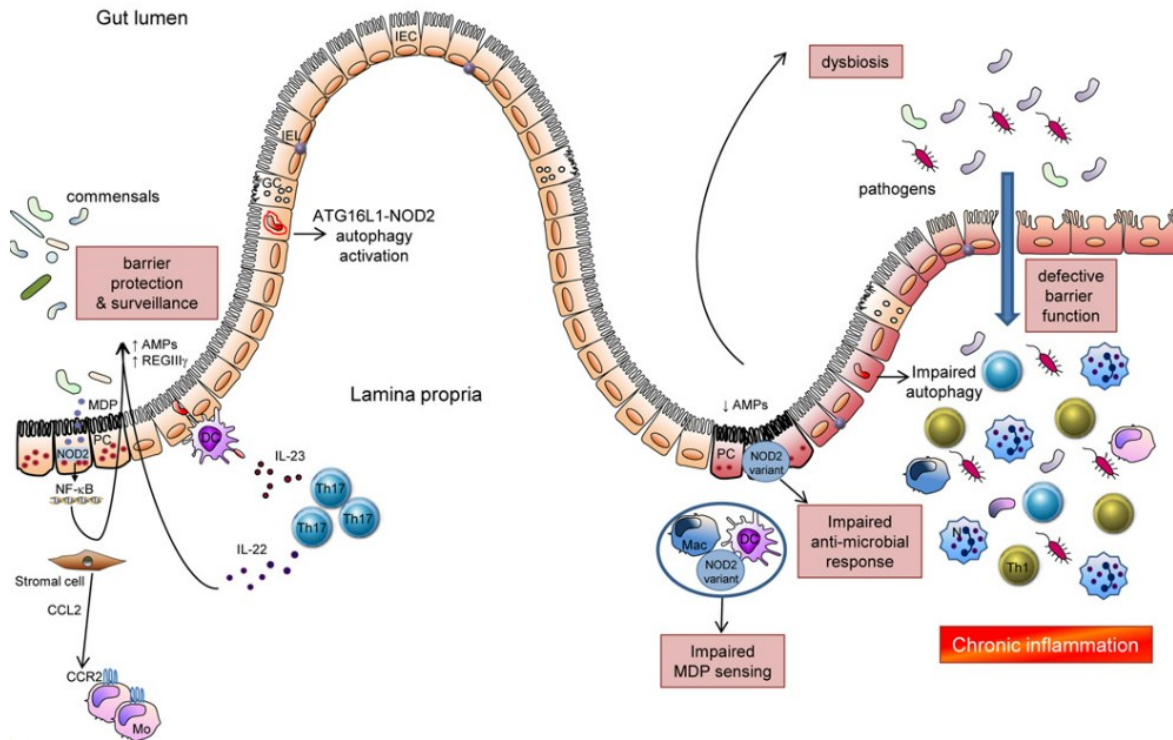
Mehrere Studien haben eine Assoziation zwischen der Entwicklung von Morbus Crohn und einer spezifischen Mutation auf dem Chromosomenabschnitt 16q12.1 des Chromosoms 16 nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um eine Variante von NOD2 (nucleotide-binding oligomerisation domain protein 2) auf dem Inflammatory bowel disease 1 Region (IBD-1-Locus). (9)

NOD2 ist physiologisch ein Schlüsselprotein der angeborenen Immunabwehr und kommt vermehrt in Monozyten, Granulozyten sowie in antigenpräsentierenden Zellen (Dendritische Zellen, Makrophagen, intestinale Epithelzellen, Paneth-Zellen) vor. Es erkennt bakterielle Bestandteile, insbesondere das bakterielle Muramyl-Dipeptid (MDP) in der Darmschleimhaut und aktiviert daraufhin NF- $\kappa$ B. Dies führt in den Paneth-Zellen zur Produktion von antimikrobiellen Peptiden (AMPs).

Bei einer Aktivierung von NOD2 in den dendritischen Zellen (DC) kommt es zu einer Ausschüttung von IL-23 und fördert so die T-Zell-Immunantwort mit einer Ausschüttung der TH17-Helferzellen, die IL22 ausschütten und zur Regeneration beitragen.

Die Aktivierung von NOD2 in den Stromazellen führt zur Aktivierung von Monozyten im Darm. Zudem fördert NOD2 durch die Interaktion mit ATG16L1 die Autophagie, indem es die Bildung von Autophagosomen unterstützt, was wiederum die intestinale Clearance erhöht.(8)

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, zeigt sich bei den diversen NOD2-Mutationen eine gestörte Funktion in der normalen Homöostase. Dies zeigt sich durch eine reduzierte MDP-Erkennung in den MC und DC und somit auch zu einer verminderten Bildung von antimikrobiellen Peptiden. Eine veränderte Autophagie und eine verminderte bakterielle Clearance sind die Folge. Dies führt gemeinsam mit der vorhandenen Dysbiose zu einem Ungleichgewicht im Darmmikrobiom. Es kann nun durch die defekte Barrierefunktion zu einer vermehrten Translokation und Entfaltung von Bakterien kommen. (10)



**Abbildung 1 Morbus Crohn NOD2 Pathway (10)**

Mittlerweile konnten schon mehr als 200 verschiedene genetische Loci und Gene identifiziert werden, die nachweislich mit einer CED in Zusammenhang stehen. Diese genetischen Loci kodieren für Proteine der angeborenen oder auch adaptiven Immunabwehr und spielen daher eine große Rolle bei der Immunhomöostase. Viele dieser Risikofaktoren sind auch mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert, unter anderem Zöliakie, Lupus erythematoses, Rheuma und Diabetes-Typ-1. (3, 9, 11).

Mit den 3 Genloci 3p21 (MST1), NOD2 und HLA zeigt sich in den verschiedenen Studien eine starke Assoziation mit einem frühen Ersterkrankungsalter bereits nach der Geburt sowie eine Assoziation mit der Stärke der Erkrankung. (12) Je jünger die Patient\*innen mit diesen nachgewiesenen Mutationen sind, desto eher ist das Kolon mitbetroffen. Vor allem bei NOD2 Mutationen zeigt sich sehr häufig eine Ileitis terminalis, eine Fistel- und Strikturbildung, welches wiederum zur Operationspflichtigkeit führt. (5)

Das Risiko (Odds Ratio) erhöht sich lediglich um den Faktor 1,2, was darauf hinweist, dass das Risiko, die Krankheit zu entwickeln, lediglich um 20 % höher ist im Vergleich zu Personen, die diese genetischen Risikofaktoren nicht besitzen. Zusätzlich bedeutet dies auch, dass viele gesunde Menschen ebenfalls Träger dieses Risikofaktors sind, ohne krankheitsspezifische Symptome zu haben. Das Vorhandensein genetischer Risikofaktoren

allein stellt daher keine hinreichende Grundlage für die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung dar. Die neuen Erkenntnisse über die pathophysiologischen Wege können sich dadurch noch nicht in der klinischen Entwicklung niederschlagen. (9) Zusätzlich haben nur etwa ein Drittel aller CED-Patient\*innen diese genetische Auffälligkeit, was bedeutet, dass momentan mit dieser Theorie nur ein Drittel aller Fälle erklärt werden können. Daher geht man von einem komplexen Zusammenspiel aus mehreren Faktoren aus, welche bei der Entstehung eine Rolle spielen. (9)

Abbildung 2 illustriert den pathophysiologischen Mechanismus, der zur chronischen intestinalen Entzündung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) führt. Umweltfaktoren, luminaire Bakterien und Nahrungsmittelantigene haben dabei einen wesentlichen Einfluss. Es kommt zu einer Darmbarrierestörung, welche wiederum erlaubt, dass die Bakterien und anderen Faktoren in das subepitheliale Gewebe eintreten können. (9) In der Submukosa kommt es zur vermehrten Aktivierung von Monozyten, Makrophagen T-Zellen und Dendritische Zellen. Gemeinsam mit dem genetischen Einfluss durch Mutationen der IBD-Gene kommt es zu einer dysregulierten Ausschüttung von Zytokinen und dadurch zu einer Überreaktion der Immunzellen in der Darm Mukosa. (9)

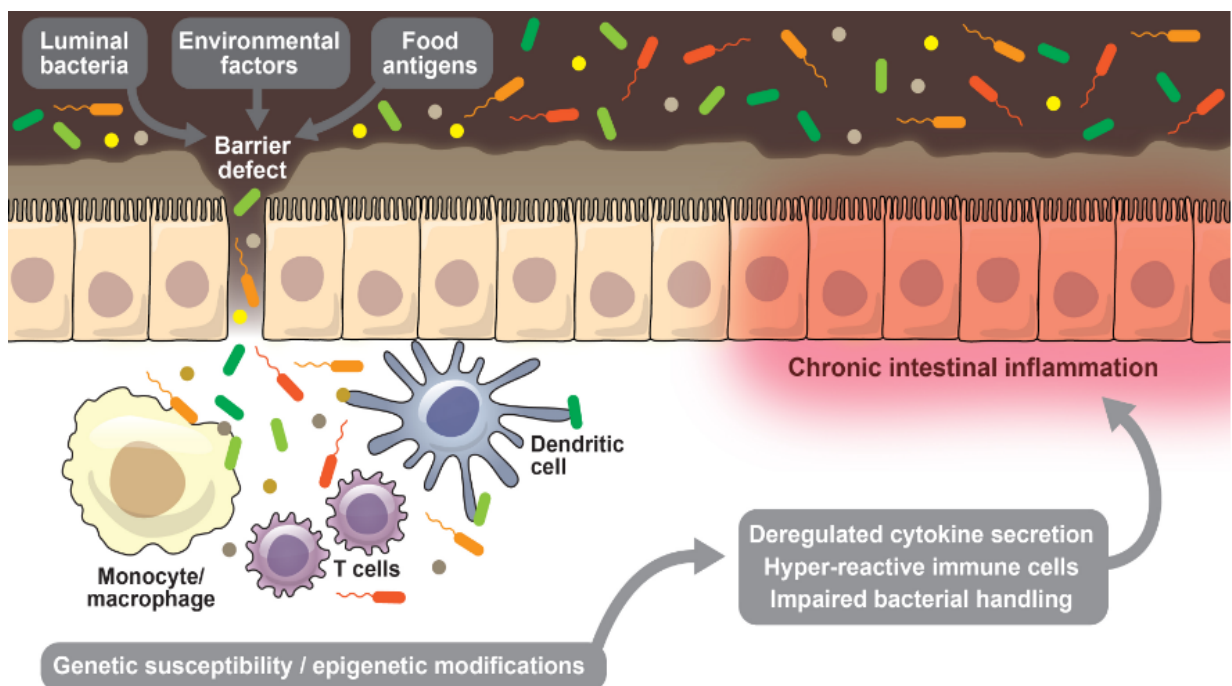


Abbildung 2 CED Pathogenese (9)

Umweltfaktoren spielen, wie oben bereits diskutiert, eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer CED und deren Krankheitsverlauf. Rauchen, Ernährung, Medikamente, ethnische Abstammung und psychologische Komponenten tragen einen wesentlichen Teil zur Entstehung bei. (13)

Das Rauchen gilt als der am häufigsten untersuchte Risikofaktor und zeigt einen eindeutigen Zusammenhang zur Genese auf. Während in diversen Metaanalysen kein Zusammenhang zwischen dem Passivrauchen in der Kindheit und dem Ausbruch einer CED festgestellt werden konnte, zeigte sich jedoch eine eindeutige Assoziation mit einem Aktivrauchen und einer veränderten dysbalancierten Darmflora. (14) Bei einem Rauchverzicht zeigte sich eine Erhöhung der Bakteriendichte, insbesondere hinsichtlich Firmicutes- und Actinobacteriengruppen, während die Anzahl von Proteobacteria- und Bacteroideskeimen abnahm. Dies weist eindeutig auf einen Zusammenhang hin. (15)

Laut aktuellen Studien wird die Urbanisierung und das Leben in einer Großstadt ebenfalls mit einer CED assoziiert. (16) In der Schweiz wurde dies mit einer Studie bestätigt, dort gibt es im städtischen Umfeld eine erhöhte Prävalenz für CED. (17)

Laut der „Hygiene-Hypothese“ gibt es ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhter Hygiene in der Kindheit und einer dadurch verminderten Exposition gegenüber pathogenen Krankheitserregern. Dies führt zu einem unzureichenden trainierten Immunsystem der Darmschleimhaut, das somit anfälliger für Entzündungen ist. (17)

Laut aktuellen Kenntnissen geht man bei der Pathogenese von CU und MC von einem „Multi-Hit-Modell“ aus. Es konnte in rezenten Studien kein einzelner eindeutiger Faktor für die Entstehung gefunden werden. Eine CED entsteht demnach am wahrscheinlichsten auf der Grundlage eines genetischen Risikomerkmals, welches gemeinsam mit bestimmten Einflussfaktoren auf das Darmmikrobiom wirken und dadurch zur Ausprägung einer CED führen. (18)

## 4. Symptomatik

Die klinische Präsentation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sehr variabel und umfasst ein Spektrum von intestinalen Manifestationen mit klassischen Symptomen wie Diarrhoe und abdominalen Schmerzen bis hin zu extraintestinalen Manifestationen, etwa in Form einer Arthritis.

Im Vergleich zu einer CED bei Erwachsenen unterscheidet sich vor allem die Ausprägung der Erkrankung durch altersspezifische Komplikationen. (2)

Die intestinalen Symptome sind abhängig vom betroffenen Bereich der Erkrankung, während sich die Colitis ulcerosa ausschließlich im Colon ausbreitet, kann sich der Morbus Crohn im gesamten Magen-Darm-Trakt zeigen. Beide Erkrankungen können sich jedoch mit ähnlichen Symptomen erstmals manifestieren. Zu den Leitsymptomen zählen vor allem Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, rektale Blutungen und Bauchkrämpfe. Ein weiteres wichtiges Leitsymptom ist die fehlende altersspezifische Gewichtszunahme und die damit einhergehende Wachstumsverzögerung. (18)

### 4.1. Intestinale Manifestation

Bei der Colitis Ulcerosa handelt es sich um eine Erkrankung, die sich intestinal auf eine Ausbreitung auf den Darm beschränkt, genauer gesagt auf das Colon und das Rektum. Bei pädiatrischen Patient\*innen ist das häufigste beobachtete Leitsymptom Hämatochezie, blutige und wässrige Durchfälle. Diese Symptome gehen oft mit krampfartigen Bauchschmerzen, Tenesmen, einher, die während der Defäkation auftreten. Die Bauchschmerzen sind oft im Unterbauch lokalisiert und haben als Punctum maximum den linken Unterbauch. (6, 19)

Der Blutverlust durch die blutig-schleimigen Durchfälle kann zu einer Anämie führen. Häufig zeigt sich Colitis ulcerosa im Kindesalter mit dem Phänotyp einer Pankolitis, bei einer Studie war dies bei 74,4% bei der Diagnosestellung vorhanden. (20)

Morbus Crohn ist im Vergleich dazu eine Krankheit, welche sich durch einen diskontinuierlichen und transmuralen Verlauf auszeichnet. Der transmurale Verlauf, der alle Schichten der Darmwand, von der Mukosa bis hin zur serösen Schicht, betrifft, kann jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts involvieren. Dies ist der wichtigste differentialdiagnostische Aspekt zur Abgrenzung von Colitis ulcerosa. (19)

Der Ausprägungsgrad und die klinische Symptomatik sind abhängig von der Entzündungslokalisation und Aktivität des Morbus Crohn. Das erste Leitsymptom ist in 44% der Fälle Abdominalschmerzen, welche häufig gemeinsam mit Durchfall auftreten. Der Durchfall ist oft wässrig, aber meistens unblutig. Bei vermehrten Befall des Colons, kann es auch zu blutigen Stühlen kommen. (21)

Bei 71% aller pädiatrischen Patient\*innen zeigt sich der aktive Morbus Crohn vor allem im terminalen Ileum und im rechten ascendierenden Colon. Diese Manifestationsstellen gehen häufig mit Symptomen der Malabsorption einher, die wiederum eine Maldigestion zur Folge haben können. Dies führt im weiteren Verlauf der Erkrankung zu Durchfällen, daraus resultiert wiederum ein fortschreitender Gewichtsverlust, Wachstumsstillstand bis hin zur Anorexie (20).

Bei Beteiligung des oberen Gastrointestinal-Traktes zeigt sich vor allem eine Dysphagie, Odynophagie und retrosternales Brennen. Eine perianale Entzündung, Hautveränderungen wie Mazerationen oder oberflächliche bis tiefe Ulzerationen und Abszesse können der eigentlichen intestinalen Symptomatik vorausgehen. Diese Symptome werden von Jugendlichen häufig aus Scham verschwiegen. (8)

Limbergen et al. (2008) berichten in ihrer Studie, dass ein „early-onset“ Morbus Crohn mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer schnelleren Progression assoziiert ist, was zu einer vermehrten Beteiligung des Dünndarms sowie des oberen Gastrointestinaltrakts führt. (20)

## **4.2 Extraintestinale Manifestation**

Extraintestinale Manifestationen können die CED begleiten oder auch als einzige Symptomatik um Jahre vorausgehen. (6)

Das erste und häufig auch einzige Symptom von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bei pädiatrischen Patient\*innen ist eine Wachstums- und Pubertätsverzögerung, die sich in einem beeinträchtigten linearen Wachstum unterhalb der altersentsprechenden Perzentile präsentiert. Dies ergibt sich aus vielen Faktoren: aus der Summe der Maldigestion, den proinflammatorischen Zytokinen und den veränderten Essgewohnheiten durch die chronische Entzündung. Immunmediatoren wie TNF-Alpha hemmen häufig zusätzlich den Appetit. Etwa 10-30% aller pädiatrischen Fälle zeigen als erste Manifestation eine Wachstumsstörung. (2, 22)

Zusätzlich ist eine ausgeprägte Wachstumsretardierung zum Zeitpunkt der Diagnose, mit einem Z-Wert der Körpergröße  $< -2,5$  definiert, ein ungünstiges prognostisches Zeichen. (23)

Andere extraintestinale Symptome können hämatologische, hepatische, dermatologische, ophthalmologische, renale und pankreatische Systeme betreffen. Einen Überblick über mögliche extraintestinale Manifestationen im Kindes- und Jugendalter zeigt die untenstehende Tabelle 1. (24)

	Mögliche Erkrankungen
Rheumatologisch	Arthritis, Enthesitis, Sakroiliits, Spondylitis anklyosans
Ophthalmologisch	Uveitis, Episkleritis und Iritis
Leber, Pankreas, Galle	PSC, Autoimmunhepatitis, Pankreatitis, Cholelithiasis
Bewegungsapparat	Osteopenie, Osteoporose, Wachstumsretardierung
Urologisch	Nephrolithiasis, Glomerulonephritis
Hämatologisch	Anämie durch Eisenmangel und chronischer Entzündung, Venenthrombose
Haut	Akne, Erythema nodosum, perianale Manifestation, Psoriasis, kutane Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum

**Tabelle 1 mögliche extraintestinale Manifestationen**

Etwa 30% aller Patient\*innen haben als häufigste extraintestinale Manifestation eine Gelenkbeteiligung. Vor allem bei einer Colitis ulcerosa ist die Rate von anämischen Patient\*innen erhöht, dies resultiert aus der Entzündung in Kombination mit dem chronischen Blutverlust durch die Durchfälle. (19)

## 5. Diagnostik

Die genaue Diagnose einer CED wird nur durch eine Gesamtheit aus Anamnese, körperlicher Untersuchung mit genauer Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes, Laboruntersuchungen sowie auf der Grundlage von endoskopischen und histologischen Methoden gestellt. (25, 26).

2014 wurde von der europäischen Gesellschaft ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) eine Leitlinie veröffentlicht, die den Algorithmus der Diagnostik anhand der Porto-Kriterien beschreiben. (26)

Die folgende Abbildung zeigt einen Gesamtüberblick über den diagnostischen Algorithmus bei CED, welcher im weiteren Verlauf der Arbeit kurz beschrieben wird.

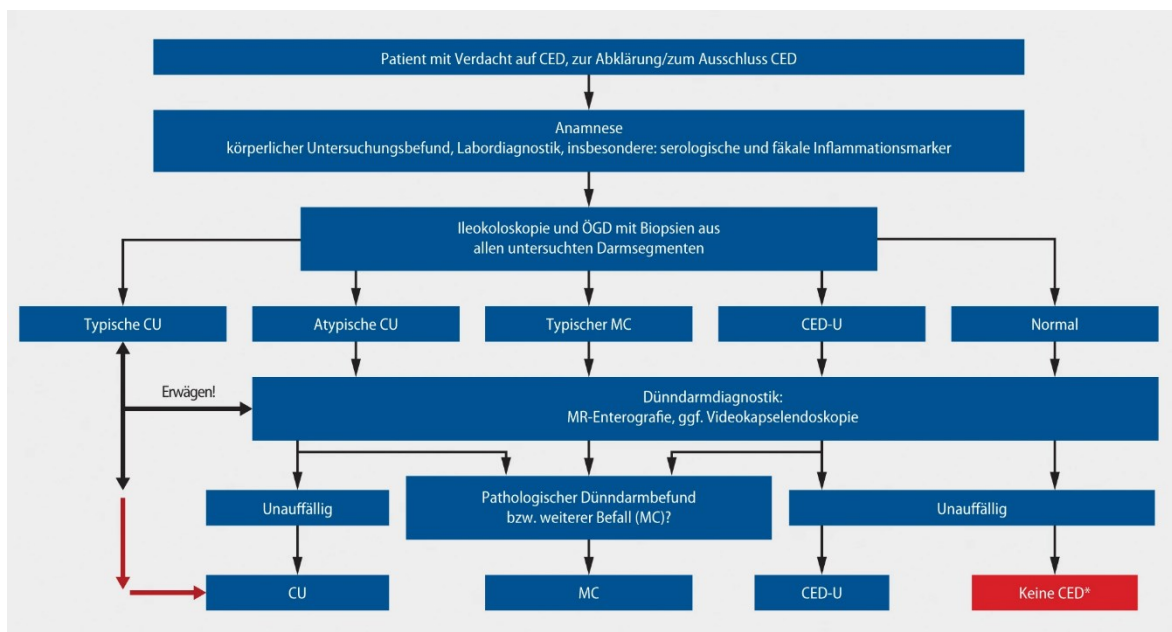


Abbildung 3 Algorithmus zur Diagnose einer pädiatrischen CED (1)

### 5.1. Anamnese

Anamnestische Fragen zielen auf Informationen ab, welche die Differenzialdiagnosen ausschließen. Eigen- und Fremdanamnese bezüglich des Symptombeginns, Tenesmen, Diarrhö, Ernährungsanamnese und rezente Infektionen sollten erhoben werden. Auch eine CED-Familienanamnese ist notwendig, da der Verdacht bei positiver Familienanamnese verstärkt wird. (27)

Laut Buderus et al. hat eine aktuelle Analyse aus dem pädiatrischen deutschsprachigen CED-Register CEDATA-GPGE ergeben, dass die klinisch häufigsten Symptome wie Durchfall (66-99%), Blut im Stuhl (70-95%) und Bauchschmerzen (58-79%) auch die wesentlichen Symptome sind, die einen Beitrag zur Diagnose geben. Auf diese Symptome sollte in der anamnestischen Befragung ein Fokus gelegt werden. Die Symptome allein sind jedoch nicht spezifisch und pathognomisch für eine CED, weshalb sich aus der Anamnese noch nicht die sichere Diagnose stellt. (28)

## **5.2. Körperliche Untersuchung**

Zu der körperlichen Untersuchung zählen folgende Aspekte: Inspektion von Haut und Schleimhäuten auf Fissuren und Fisteln, Palpation des Abdomens mit Fokus auf abdominale Resistenzen, Konglomerate, Tumore oder verdickte Darmwände sowie eine genaue Inspektion der perianalen Region mittels einer digitalen rektalen Untersuchung. Diese gibt Aufschluss über Analstrikturen, Fisteln, Abszesse oder Aphten. Eine orale Examination sollte vollständig durchgeführt werden. Auf eine Lippenschwellung, Gingivahyperplasie oder Ulzerationen sollte geachtet werden. Eine Untersuchung der Augen, Haut, Gelenke und Muskulatur ist wichtig, um mögliche extraintestinale Manifestationen zu erkennen. Die Haut wird auf Auffälligkeiten wie Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum untersucht, auch das Skelettsystem wird auf eine Sakroiliitis oder Arthritis untersucht. (8, 29)

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auch ein Fokus auf die Bewertung der Wachstumsperzentilen liegen, oft präsentiert sich die CED mit einer chronischen Abflachung der Körpergröße und der Körpergewichtskurven. (3) Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) sollte jedoch nicht allein aufgrund einer Adipositas bei Patient\*innen ausgeschlossen werden.. Rezente Datenanalysen zeigten, dass ungefähr 1/5 aller Kinder mit MC und 1/3 aller Kinder mit CU übergewichtig oder fettleibig sind. (30)

## **5.3. Laborparameter**

Laborparameter sind essenziell bei der Diagnose. Es sollte bei einer Screening-Untersuchung ein großes Blutbild, Entzündungsparameter (BSG, CRP), Eisenhaushalt, Nierenparameter (Harnstoff, Kreatinin und Serumalbumin) und Leberfunktion mit Transaminasen und Cholestaseparameter erfolgen. (29)

Bei der Erstuntersuchung sollte in bestimmten Fällen, wie etwa bei einer positiven Familienanamnese, auch ein Zöliakie-Screening durchgeführt werden. Bei Kleinkindern mit einem CED-Verdacht vor dem 2. Lebensjahr muss vor der Diagnose ein primärer Immundefekt ausgeschlossen werden. Auch bei einer potenziellen Diagnose vor dem 6. Lebensjahr wird empfohlen, zusätzliche Immunpathologien in Laborscreenings zu untersuchen, da es hier wahrscheinlich ist, dass die Erkrankung auf eine genetische Immunschwäche zurückzuführen ist. Hier wird insbesondere das Merkmal auf IgA, IgE, IgG und IGM gelegt, auch Lymphozytenuntergruppen (CD3, CD4, CD8, CD19/CD20, NK-Zellen) sollten analysiert werden. (31)

#### **5.4. Stuhluntersuchungen**

Stuhluntersuchungen stellen einen wichtigen Aspekt in der differentialdiagnostischen Abklärung dar, da infektiöse Ursachen einer Enteritis durch Stuhlkulturen und Tests auf verschiedene Erreger ausgeschlossen werden können. Pathogene Keime können bei akuter Inflammation eine CED klinisch imitieren. Wichtig hierbei ist der Test auf Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter und Clostridium difficile. Kinder, die zur Tuberkulose-Risikobevölkerung zählen, sollten auch auf Tuberkulose im Stuhl untersucht werden. (27) Fäkale Entzündungsparameter wie das fäkale Calprotectin (FC) oder das Lactoferrin zeigen als Stuhlbiomarker insbesondere die histologische Aktivität einer CED. Bei Kindern wurde eine Korrelation zwischen Calprotectin im Stuhl und der klinischen und histologischen Symptomatik beschrieben. Der Stuhl-Calprotectin-Spiegel ist nützlich, um eine entzündliche Darmerkrankung von einer nichtentzündlichen Ursache zu unterscheiden. (32)

In einer retrospektiven pädiatrischen Studie, welche den klinischen Zusammenhang zwischen Calprotectin und histologischen Schüben bei Kindern mit CED untersuchte, zeigt sich beim Calprotectin Wert von 275 ( $\mu\text{g/g}$ ) eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 85%. Das fäkale Calprotectin korreliert mit der Krankheitsaktivität und kann als direktes Maß für Darmentzündungen angesehen werden. Es ist daher auch als Risikomarker für einen histologischen Rückfall sinnvoll. (33)

Das fäkale Calprotectin allein ist ein guter hinweisgebender Marker, jedoch schließt ein normales FC eine CED nicht aus, weshalb es wichtig ist, das FC immer in Kombination mit dem Serumalbumin und der Thrombozytenzahl zu betrachten, denn so kann die Spezifität und die Sensitivität erhöht werden. (34)

## **5.5. Bildgebende Verfahren**

### **5.5.1. Endoskopie**

Bestätigt sich der Verdacht auf eine vorliegende CED durch Anamnese, klinische Untersuchung und auffällige Laborparameter, sollte eine endoskopische Untersuchung des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts erfolgen. Bei der Endoskopie können segmentweise und gezielte Biopsien entnommen werden, die anschließend histopathologisch weitergehend untersucht werden. (2)

Laut den Porto-Kriterien für CED im Kindesalter wird eine Ileokoloskopie sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie (EGD) als endoskopische Erstuntersuchung empfohlen. Eine vollständige Ileokoloskopie ist jedoch zwingend erforderlich. (26)

Laut den aktuellen Leitlinien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollten an mindestens sechs Stellen im Dickdarm, Rektum und Ileum mehrere Biopsien entnommen werden, um eine zuverlässige Diagnose zu erhalten. An jeder Stelle sollten mindestens zwei Biopsien entnommen werden, selbst wenn kein makroskopischer Hinweis auf eine Entzündung vorliegt. (25, 35)

Die Videokapselendoskopie kommt derzeit vorwiegend bei Erwachsenen zum Einsatz. (25, 35)

### **5.5.2. Sonographie**

Bei pädiatrischen Patient\*innen ist die Sonographie ein essenzieller Bestandteil der Diagnostik, und somit eines der wichtigsten bildgebenden Verfahren in der Pädiatrie. Mittels eines hochlinearen Ultraschallkopfes (12-15MHz) wird unter leichter manueller Kompression der Darm untersucht. Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode sind stark von der/dem Untersucher\*in abhängig und liegen laut aktuellen Studien und Berichten zwischen 76 und 92%. Zudem kann die Methode oft nur eingeschränkte Ergebnisse liefern, da das Darmgas häufig einen Großteil der zu untersuchenden Region verdeckt. (36, 37)

Um den diagnostischen Output der Untersuchung zu erhöhen, kann eine Applikation von Kontrastmittel hilfreich sein. Die Dünndarm-Kontrast-Ultraschallographie (SICUS) ist eine Technik, bei der eine echofreie und resorbierbare Lösung oral verabreicht wird. Hierbei wird die Verteilung des Kontrastmittels im Darm sowie die Darmstrukturen untersucht. Die anale Applikation als Einlauf hilft bei der Frage, ob der Dickdarm mitbeteiligt ist. (38)

Ein typischer Hinweis auf eine akute Entzündung in der Sonographie zeigt sich durch eine vermehrte Perfusion mit wandverdickten Darmabschnitten und prominenten Gefäßen, vor allem der mesenterialen Vasa recta. Man spricht von pathologischen Wandverdickungen ab einem Wert von über 3mm, ab einem Wert von über 5mm ist es hinweisgebend für eine aktive Entzündung. Ebenfalls kann sich eine Lymphadenopathie und eine perifokale fibröse Vermehrung des Gewebes rund um den entzündeten Herd zeigen. (37)

### **5.5.3. MRT des Dünndarms**

Während das terminale Ileum und das Duodenum im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung inspiziert werden können, bleiben die proximalen Anteile des Ileums und des Jejunums unzugänglich. Aufgrund dessen wird zur Initialdiagnostik bei Verdacht auf Morbus Crohn ebenfalls eine MR-Enterografie durchgeführt, um den Dünndarm detaillierter darzustellen. (25) Eine MR-Untersuchung kann ab dem 5./6. Lebensjahr ohne Sedierung durchgeführt werden. Bei Kindern jüngerer Alters oder mit kognitiven Beeinträchtigungen wird die Untersuchung unter leichter Sedierung durchgeführt, um optimale Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten. (37)

Zeichen einer aktiven Entzündung, welche im MRT nachgewiesen werden, sind ein Darmwandödem mit einer Diffusionsrestriktion, ein mukosales Hyper-Enhancement und die verminderte Motilität in den „real-Time“-Sequenzen. Im Vergleich dazu zeigt sich im MRT bei einer chronischen Entzündung ein homogenes verzögertes Enhancement, jedoch ohne Diffusionspositivität oder Ödem der Darmwand. (37)

Die 2018 veröffentlichte METRIC-Studie zeigte eine leichte Überlegenheit der MR-Enterografie gegenüber der Dünndarmsonographie zur Detektion von Dünndarmläsionen bei CED. (39)

### **5.5.4. Andere Bildgebende Verfahren**

Ein CT wird aufgrund der hohen Strahlenbelastung für die jungen Patient\*innen derzeit nicht routinemäßig für Verlaufskontrollen empfohlen. Für die Akut-Diagnostik kann ein CT aufgrund der kurzen Untersuchungszeiten jedoch eingesetzt werden. (25, 35)

## **6. Systeme zur Bewertung der Krankheitsaktivität**

Zur Differenzierung zwischen einer akuten Entzündung im Rahmen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und einer chronischen Entzündung in Remission wurden verschiedene Scores entwickelt. Anhand dieser Aktivitätsindizes kann das Ausmaß der Entzündung eingeschätzt und die Therapie angepasst und modifiziert werden. (25, 35)

### **6.1.Pädiatrischer Aktivitätsindex Morbus Crohn (PCDAI)**

Beim pädiatrischen Morbus-Crohn Aktivitätsindex handelt es sich um ein klinisches Standardinstrument zur Bewertung der Krankheitsaktivität und des Schweregrads. Die Validität des PCDAI wurde in mehreren Studien festgestellt. Dieser Score wird hauptsächlich in klinischen Studien verwendet, impliziert sich jedoch auch für die Routineuntersuchung. (40)

Der PCDAI enthält folgende Teilbereiche:

- Subjektives Vorhandensein von Bauchschmerzen und allgemeines Wohlbefinden
- Stuhlgang (Häufigkeit, Stuhlmuster, Konsistenz)
- Größe und Gewicht (im Vergleich mit Vorbefunden)
- Extraintestinale Manifestationen wie Fieber, Hautausschläge, Arthritis
- Körperliche Untersuchungsbefunde: vorhandene Bauchschmerzen, Zeichen einer intestinalen oder extraintestinalen Manifestation
- Laborchemische Parameter einschließlich Hämatokrit, ESR und Serumalbumin (41)

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 100 Punkte. Ab einem Score von 10 spricht man von einer milden MC Symptomatik. Bei einem PCDAI-Score über 30 Punkten hat der Test eine ausreichende Spezifität und Sensitivität, um eine Morbus Crohn Erkrankung mit mäßiger bis schwerer Aktivität anzuzeigen. (38)

### **6.2.Pädiatrischer Aktivitätsindex Colitis Ulcerosa (PUCAI)**

PUCAI dient der Evaluierung der Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa und hat daher einen ähnlichen Stellenwert wie PCDAI bei Morbus Crohn. Die Krankheitsaktivität wird anhand der in der Tabelle stehenden Werte erhoben und ergibt dann einen Score, der zwischen 0 und 85 liegt. (42)

Symptome	Punkte
<b>(1) Bauchschmerzen</b>	
keine	0
aushaltbar	5
nicht aushaltbar	10
<b>(2) Blut im / am Stuhl</b>	
keins	0
wenig, in <50% der Stühle	10
wenig, in den meisten Stühlen	20
viel (>50% des Stuhlvolumens)	30
<b>(3) Konsistenz der meisten Stühle</b>	
geformt	0
teilweise geformt	5
völlig ungeformt	10
<b>(4) Zahl der Stühle pro 24 h</b>	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
<b>(5) nächtliche Stühle (Episoden, die zum Aufwachen führen)</b>	
nein	0
ja	10
<b>(6) eigene Aktivitäten</b>	
nicht beeinträchtigt	0
gelegentlich beeinträchtigt	5
deutlich beeinträchtigt	10
<b>PUCAI gesamt (0–85)</b>	<i>(SUMME)</i>

**Tabelle 2 Pädiatrischer Aktivitätsindex Colitis Ulcerosa**

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, werden sechs Punkte bewertet: Bauchschmerzen, Blut im Stuhl, Stuhlkonsistenz, Anzahl der Stühle/24h, Anzahl der nächtlichen Stuhlgängen und das eigene Aktivitätsniveau.

Ab einem Score von 10-34 spricht man von einer milden Aktivität, 35-64 spricht für eine moderate Aktivität und ab 65 steht der Score für eine starke Ausprägung einer Colitis ulcerosa. Bei einem PUCAI-Score unter 10 befindet sich die/der Patient\*innen in Remission. (42)

### 6.3 Paris Kriterien

Die Paris-Kriterien sind eine Weiterentwicklung der Montreal-Klassifikation, welche für die Diagnose von CED im Erwachsenenalter hilfreich sind. Da es jedoch zu Schwächen in der Montreal-Klassifikation im Hinblick auf den veränderten Phänotypen in der Pädiatrie gekommen ist, wurde die Pariser-Klassifikation erstellt, die auf pädiatrische CED spezialisiert ist. (43)

Kriterium	Beschreibung
Alter bei Diagnose (A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A1a: 0-&lt;10 Jahre</li> <li>• A1b: 10-&lt;17 Jahre</li> <li>• A2: 17-40 Jahre</li> <li>• A3: &gt;40 Jahre</li> </ul>
Lokalisierung (L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L1: distales 1/3 Ileum; begrenzte Zökumerkrankung</li> <li>• L2: Dickdarm</li> <li>• L3: Ileokolon</li> <li>• L4a: obere Erkrankung proximal zum Treitz-Band</li> <li>• L4b: obere Erkrankung distal zum Treitz-Band und proximal zum distalen 1/3 Ileum</li> </ul>
Verhalten (B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B1: nicht-strikturieren</li> <li>• B2: strikturierend</li> <li>• B3: penetrierend</li> <li>• B2/B3: sowohl penetrierende als auch strikturierende Krankheit, entweder zur gleichen oder zu unterschiedlichen Zeiten</li> <li>• p: Modifikator der perianalen Krankheit</li> </ul>
Wachstum (G)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G0: kein Hinweis auf Wachstumsverzögerung</li> <li>• G1: Wachstumsverzögerung</li> </ul>

**Tabelle 3 Paris Kriterien für Morbus Crohn**

Anhand der in Tabelle 3 sichtbaren Kriterien kann die Bestimmung des Phänotyps von Morbus Crohn zur vollständigen Diagnostik durchgeführt werden.

Die Pariser Klassifikation für Morbus Crohn beinhaltet das Alter bei der Diagnosestellung, die Lokalisierung bzw. Ausdehnung, sowie die Komplikationen und die Wachstumsretardierung. Es wurden vier Altersklassen festgelegt: A1a 0–<10 Jahre, A1b 10–<17 Jahre, A2 für 17–40 Jahre und A3: >40 Jahre. Die Altersgrenze wurde explizit auf 10 Jahre gesetzt, da bis zum 10. Lebensjahr gehäuft ein Kolonbefall bei Morbus Crohn beobachtet wurde, im Vergleich dazu kommt es nach dem 10. Lebensjahr eher zum terminalen Ileumbefall. Der Parameter B beschreibt das Verhalten der Erkrankung und klassifiziert den Krankheitsverlauf anhand unterschiedlicher Phänotypen. Ebenso wird eine mögliche Wachstumsverzögerung berücksichtigt. (28)

Für Colitis ulcerosa verwenden die PARIS-Kriterien den Parameter S für den Schweregrad (Severity) der Colitis ulcerosa, der basierend auf klinischen Symptomen eingestuft wird. Die E-Kriterien der PARIS-Klassifikation für Colitis ulcerosa beschreiben die Ausdehnung der Entzündung im Kolon und dienen dazu, den Krankheitsverlauf und das Risiko für Komplikationen einzuschätzen. Eine detaillierte Beschreibung der Kriterien ist in Tabelle 4 ersichtlich. (44)

Kriterium	Beschreibung
Schweregrad (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S0: nie stark</li> <li>• S1: immer stark</li> <li>• (Schwer: definiert durch PUCAI-Score)</li> </ul>
Lokalisierung (E)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E1: Proktitis ulcerosa</li> <li>• E2: linksseitig (distal zur Milzflexur)</li> <li>• E3: ausgedehnt (Leberflexur distal)</li> <li>• E4: Pankolitis (proximal zur Leberflexur)</li> </ul>

**Tabelle 4 Paris Kriterien für Colitis ulcerosa**

Die Pariser Kriterien unterscheiden bei pädiatrischen Patient\*innen mit CED die Lokalisation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Morbus Crohn kann den gesamten Verdauungstrakt betreffen, während Colitis ulcerosa ausschließlich den Dickdarm befällt und je nach Ausdehnung von der Proktitis bis zur Pankolitis klassifiziert wird.

Abbildung 4 verdeutlicht nochmals die Unterschiede in der Lokalisation von Krankheitsherden. Die Befallsmuster werden gemäß den PARIS-Kriterien bei Morbus Crohn mit den Kategorien L1 bis L4b beschrieben: L1 beschreibt eine Entzündung im terminalen Ileum, bei L2 ist ausschließlich das Kolon betroffen. Bei einem kombinierten Befall von Ileum- und Colon spricht man von L3. L4a und L4b erfassen Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt, wobei L4a für die Region oberhalb des Jejunums (bis zum Ligamentum Treitz) und L4b für das Jejunum und den proximalen Dünndarm steht.

Im Gegensatz dazu betrifft Colitis ulcerosa nur den Dickdarm und wird gemäß den PARIS-Kriterien in die Kategorien E1 bis E4 eingeteilt: Wie in Abbildung 4 ersichtlich, beschränkt sich bei E1 der Befall auf das Rektum, bei E2 bis hin zur linken Colonflexur, E3 bis zur rechten Colonflexur und bei E4 ist bereits der gesamte Dickdarm befallen. (44)

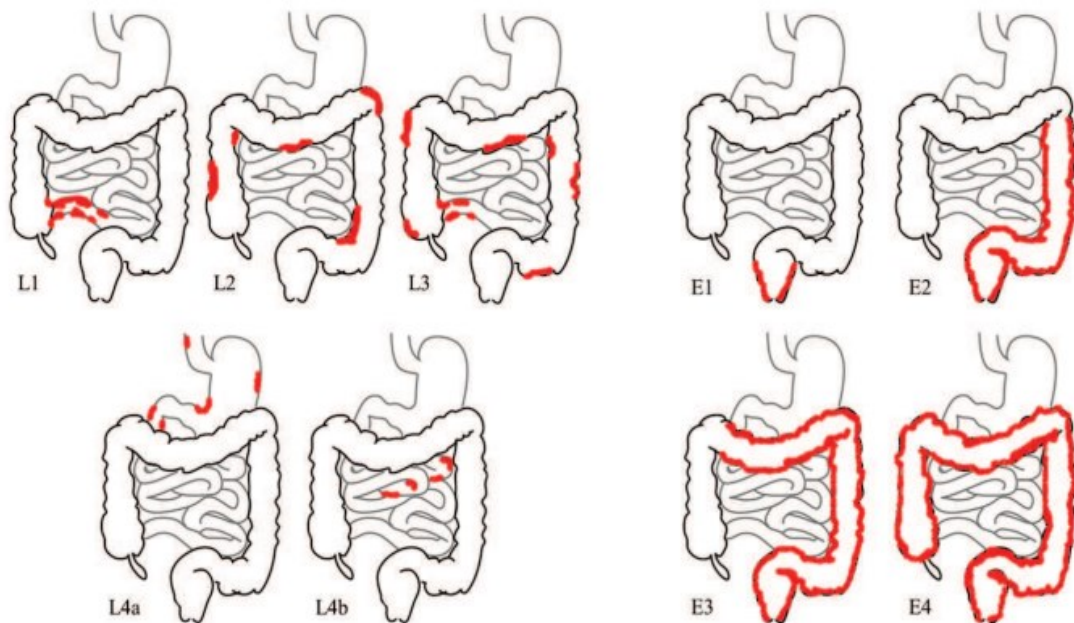


Abbildung 4 Lokalisation (L) bei MC und Ausdehnung (E) bei CU (44)

## 7. Therapie

Derzeit existieren für pädiatrische chronisch entzündliche Darmerkrankungen noch keine medikamentös kurativen Therapien, daher besteht das primäre Ziel der Behandlung in der Induktion einer Remission, wobei der Fokus insbesondere auf der Schleimhautabheilung liegt. Zusätzlich umfasst die Behandlung in der Pädiatrie weitere Ziele wie die Wiederherstellung der Lebensqualität, einschließlich eines normalen Wachstums und einer altersgerechten Entwicklung, die Verhinderung von Nebenwirkungen und/oder Übertherapie, sowie die Verhinderungen von Komplikationen.

In den letzten Jahrzehnten hat sich in der Therapie viel verändert. Um die richtige Behandlungsstrategie auszuwählen, muss immer der Schweregrad der Erkrankung, die Aspekte der Krankheitsaktivität, die Lokalisation und die Auswirkung der Krankheit auf das Wachstum und die Entwicklung miteinberechnet werden. Aus diesem Grund sind die Risikostratifizierung und die Erhebung der Aktivität mittels der Aktivitätsindexes ein wichtiges Tool bei der Entscheidungsfindung der Therapiestrategie. (11)

Die Therapie im Kindesalter erfolgt immer in Anlehnung an veröffentlichten Ergebnissen von Erwachsenen, da evidenzbasierte pädiatrische Studien nur minimal vorliegen. Für die Behandlung bei pädiatrischen CEDs sind die Richtlinien der ESPGHAN und ECCO und die Consensus Guidelines von Turner et al. der höchste Standard der evidenzbasierten Therapie. In den aktuellen DGVS-Leitlinien für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wird der pädiatrische Aspekt ebenfalls in kurzer Form bearbeitet. (23, 45)

In der Therapie wird zwischen akuten Induktionstherapien, die eine klinische Remission herbeiführen sollen, und Therapien zur Remissionserhaltung unterschieden. Für jede\*n Patient\*in wird die Behandlungsstrategie individuell festgelegt. (23, 46, 47)

## 7.1.Induktionstherapie

Die Induktionstherapie bei Morbus Crohn variiert je nach Aktivitätsindex und muss daher bei der Wahl der richtigen Therapie berücksichtigt werden. Vor Therapiebeginn sollten bestimmte Zeitpunkte festgelegt werden, in denen die Therapie evaluiert und gegebenenfalls angepasst wird. Die Behandlung erfolgt nach dem „Step-up“ Prinzip. Gestartet wird die Therapie mit leichten und gut verträglichen Medikamenten und eskaliert bei einer Verschlimmerung oder bei Nichtansprechen zu Immunmodulatoren. Erkrankungsbilder mit stärker ausgeprägten Phänotypen erfordern eine frühzeitigere und aggressivere Behandlung im Vergleich zu milden Formen. (11)

Einen Überblick über die Behandlungsstrategien, abhängig vom Aktivitätsniveau, gibt Abbildung 5.

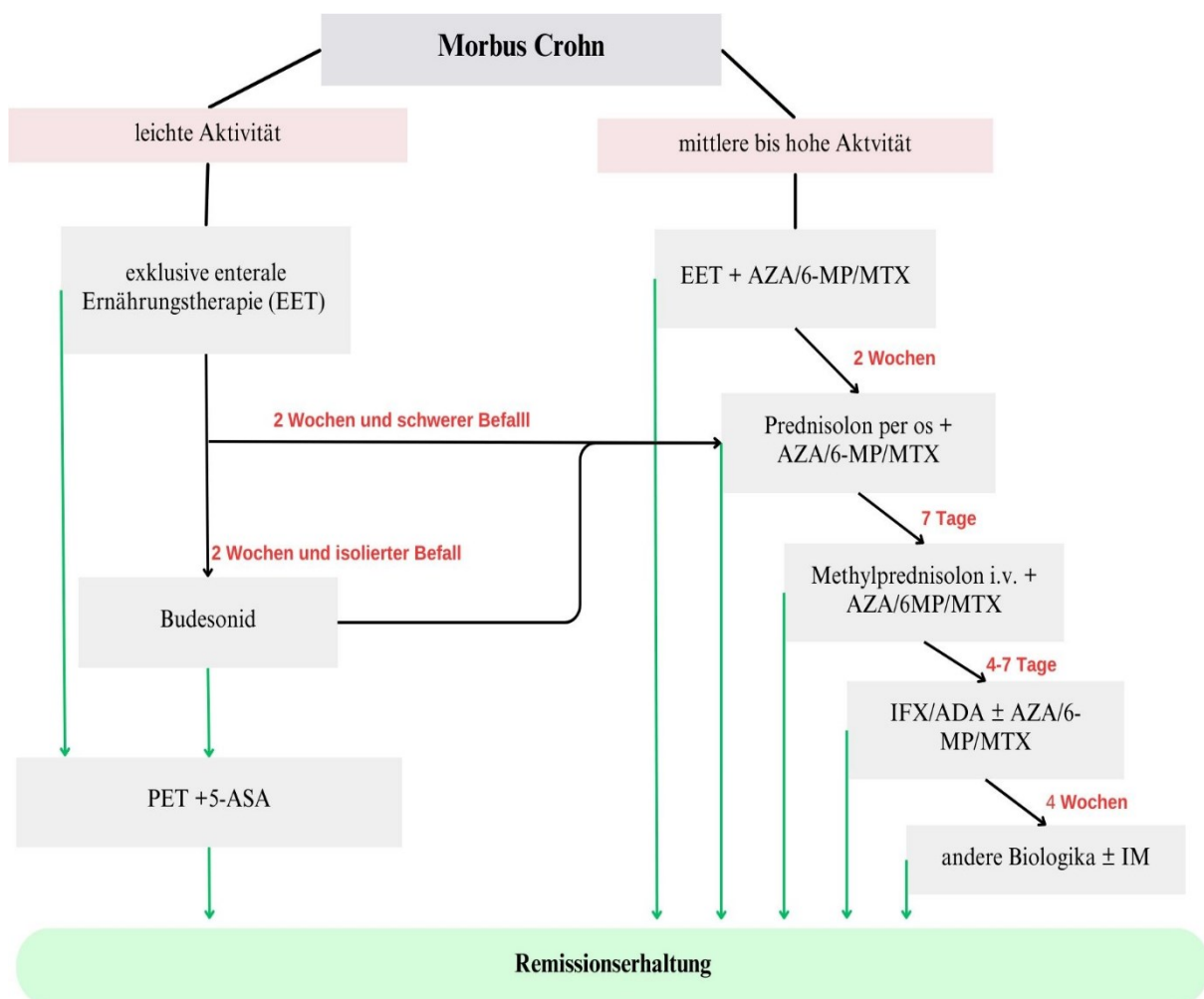


Abbildung 5 Induktionstherapie Morbus Crohn

Bei einem leicht aktiven Morbus Crohn besteht die Erstlinientherapie in der Durchführung einer exklusiven enteralen Ernährungstherapie (EET). Hierbei wird über einen Zeitraum von etwa 6-8 Wochen die gesamte empfohlene tägliche Energiezufuhr, einschließlich einer zusätzlichen Deckung von bis zu 20%, ausschließlich durch Trink- oder Sondennahrung zugeführt. (2, 48)

Zeigt sich nach 2 Wochen keine Besserung der Symptomatik, erfolgt stattdessen eine Behandlung mit Glukokortikoiden. Hierbei unterscheidet man zwischen dem isolierten Befall, der sehr gut mit lokalen Budesonid behandelt werden kann und dem ausgedehnten Befall, über die Ileozökalklappe hinaus. Bei einem ausgedehnteren Befund, über die Ileozökalklappe hinaus, erfolgt die primäre Therapie mit einem oralen oder gegebenenfalls intravenösen Prednisolon. (49)

Wird mit Glukokortikoiden keine Remission erreicht, kann auf eine partielle supportive enterale Ernährungstherapie (PET) in Kombination mit Aminosalicylsäurederivaten (ASA) zurückgegriffen werden. Liegen Risiko- oder Kontraindikationen dagegen vor, ist der nächste Behandlungsschritt die Gabe eines TNF-alpha Blockers. (1)

Bei Morbus Crohn mit mittlerer bis sehr hoher Aktivität (PCDAI Score über 30) besteht die First-line Therapie ebenfalls aus einer EET mit der gleichzeitigen parallelen Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin (AZA) oder einem Methotrexat (MTX). Diese immunmodulatorische Therapie dient bereits der Einleitung der Erhaltungstherapie. Nach 2 Wochen erfolgt die Therapieevaluation, findet zu diesem Zeitpunkt noch keine Besserung statt, wird eine Glukokortikoid-Therapie mit Prednisolon 1mg/kg/KG/Tag per os eingeleitet. Die immunsuppressive Therapie bleibt zeitgleich aufrecht. Zeigt sich 2 Wochen nach dieser Umstellung ebenfalls keine Besserung, kann auf Methylprednisolon i.v. umgestellt werden. 4-7 Tage nach dieser Umstellung wird die Therapie erneut evaluiert. Bei ausbleibender Besserung wird eine Biologika/TNF-Alpha Blocker-Therapie mit Infliximab oder Adalimumab eingeleitet. (23, 50)

Die Induktionstherapie einer Colitis ulcerosa unterscheidet sich ebenfalls nach Krankheitsaktivität. Abbildung 6 gibt einen kurzen Überblick über die Unterschiede einer Induktionstherapie bei leichter und mittlerer Aktivität (PUCAI Score 10-60) im Vergleich zur Therapie bei hoher Aktivität (PUCAI über 60). Bei leichter bis mittlerer Aktivität besteht die Erstlinientherapie bei pädiatrischen Colitis ulcerosa in der Gabe von Aminosalicylaten

(5-ASA). Abhängig von der Krankheitsaktivität und Lokalisation kann lokal oder systemisch oral therapiert werden, gegebenenfalls kann auch eine Kombination gegeben werden. Kommt es unter dieser Therapie zu keiner Besserung, soll eine Umstellung auf orales Prednisolon erfolgen. (23)

In gewissen Fällen, mit sehr geringer Aktivität, kann eine orale Steroidtherapie mit Beclometasondipropionat (BDP) erfolgen. Ist vor allem der linksseitige deszendierende Teil des Darms betroffen, hat sich die Verwendung von Budesonidmultimatrixformulierungen (Budesonid-MMX) als sinnvoll erwiesen. Um eine Remission zu erreichen, wird häufig als weiterer Therapieschritt die Gabe von Probiotika als ergänzende Maßnahme gewählt.

(23)

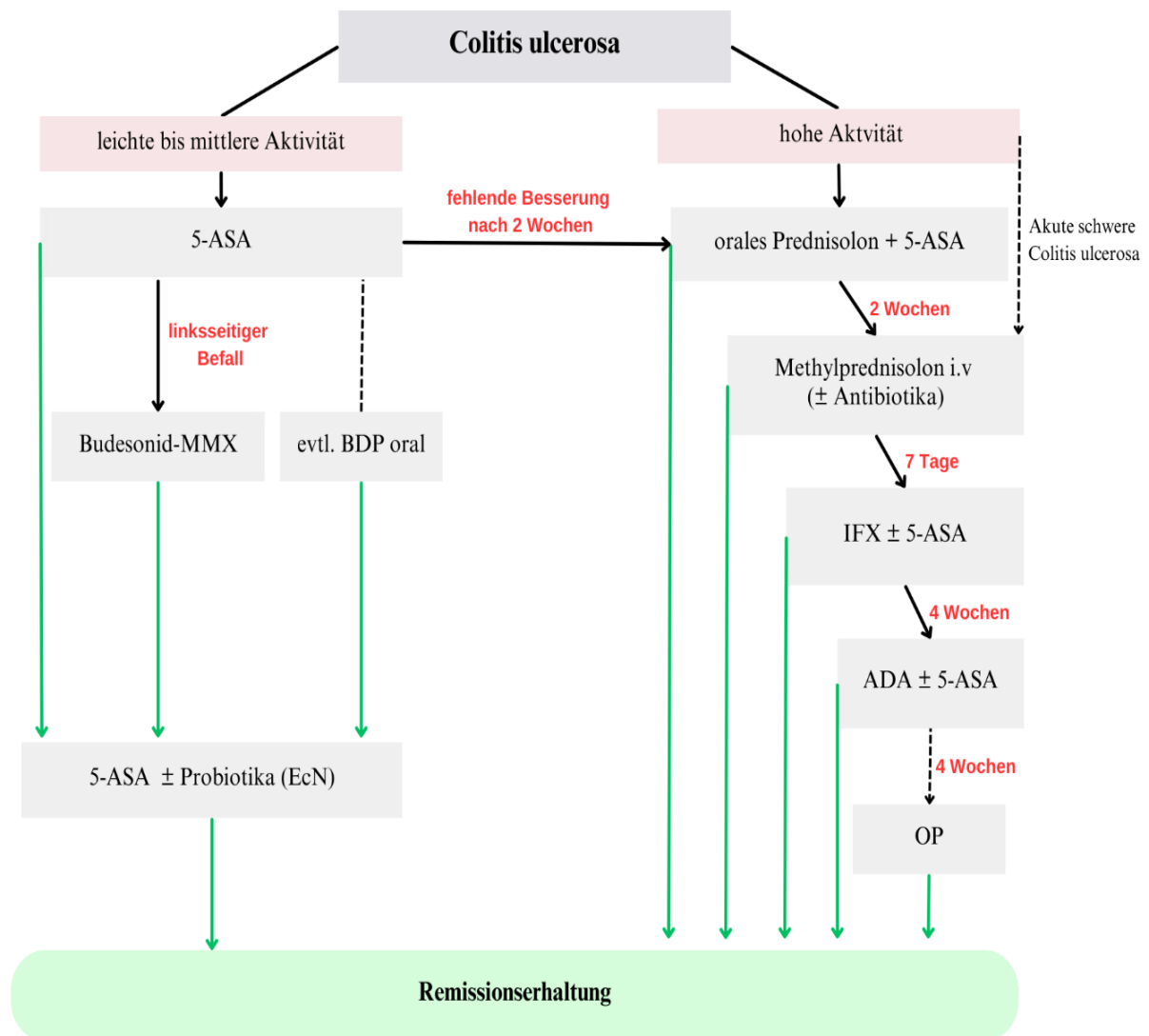


Abbildung 6 Induktionstherapie Colitis ulcerosa

Ab einem PUCAI-Score von 60 wird von einer Colitis ulcerosa mit hoher Aktivität gesprochen. Die First-Line-Therapie besteht in der direkten Gabe von oralem Prednisolon und 5-ASA. Ist der Schub sehr stark ausgeprägt, kann gemäß den aktuellen Leitlinien direkt eine venöse Akutgabe von Methylprednisolon durchgeführt werden. Wichtig hierbei ist das Pausieren einer Einleitungstherapie mit 5-ASA. (23)

Das weitere therapeutische Vorgehen bei Patient\*innen mit hoher Aktivität richtet sich nach dem aktuellen PUCAI-Score sowie der regelmäßigen Evaluierung. Sieben Tage nach Einleitung einer Methylprednisolon-Therapie mit eventueller Antibiotika Gabe, sollte spätestens auf ein Biologikum umgestellt werden. Die Einleitungstherapie startet mit Infliximab, mit der zeitgleichen Gabe von 5-ASA. Nach 14 Tagen erfolgt eine erneute Evaluation mit einer möglichen Umstellung auf Adalimumab.

Chirurgische Eingriffe sollten erst nach Ausschöpfung aller medikamentösen Therapien durchgeführt werden. (2, 11)

### **7.1.1. Ernährungstherapie**

#### **7.1.1.1. Exklusive enterale Ernährung (EET)**

Die exklusive enterale Ernährung bei milden bis moderaten Verläufen eines Morbus Crohn hat sich in den letzten 10 Jahren als Erstlinientherapie etabliert. Diese Therapieform ist unabhängig vom Hauptmanifestationsort der Erkrankung. Die Hauptindikation ist ein aktiver luminaler Morbus Crohn mit entzündlichen Verhalten, B1 nach Pariser Klassifikation. Ausgenommen von dieser Therapieform sind pädiatrische Patient\*innen, die prognostische Risikofaktoren (Fistel- und Abszesse) oder Kontraindikationen (z.B. Ileus und/oder starkes Erbrechen) haben. (2)

Auch bei Colitis ulcerosa wurden bisher positive Effekte beobachtet, jedoch sind diese signifikant geringer im Vergleich zu den Effekten bei Morbus Crohn. Aus diesem Grund wird die Behandlung bei Colitis ulcerosa nicht als First-Line-Therapie eingesetzt. (51).

Die erkrankten Patient\*innen nehmen über einen Zeitraum von 6-8 Wochen ausschließlich polymere Flüssignahrung zu sich. Die exklusive enterale Ernährung deckt also im Wesentlichen 100-150% des Kalorienbedarfs ab.

Derzeit scheint es keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen einer elementaren Ernährung auf Aminosäurenbasis und einer nicht-elementaren Ernährung, die aus Oligopeptiden besteht, zu geben. (50)

In mehreren aktuellen randomisierten kontrollierten Studien wurde geprüft, ob eine ob eine Behandlung mit Steroiden oder eine exklusive enterale Ernährungstherapie (EET) effektiver ist. Beide Behandlungsansätze führten zu einer klinischen Remission, wobei in der EET-Gruppe zusätzlich eine deutlich höhere Rate an Schleimhautheilung festgestellt wurde. Darüber hinaus, zeigte sich eine veränderte Zusammensetzung des kindlichen Darmmikrobiom in der EET-Gruppe, es erhöhte sich der Anteil an Ruminococcus-Bakterien. (52, 53)

Mit dieser Therapieform zeigt sich der klare Vorteil einer Steroideinsparung, und somit auch die Vermeidung der kurz- und langfristigen Nebenwirkungen einer Steroidtherapie. Die EET ermöglicht ebenfalls in den meisten Fällen eine mukosale Schleimhautheilung.

Die exklusive enterale Ernährungstherapie zeigt im Vergleich zur medikamentösen Behandlung signifikante Vorteile in Bezug auf das körperliche Wachstum sowie die Verbesserung wichtiger ernährungsphysiologischer Parameter. Insbesondere wurde ein verbessertes Längenwachstum und eine Stabilisierung von Eisen- und Albuminwerten festgestellt. (54)

Entscheidend für den Therapieerfolg dieser Behandlung ist die ausschließliche enterale Trinknahrung, es darf kein zusätzliches Essen eingenommen werden. (52)

Damit es nicht zu einer verminderten Compliance und zu einer ausreichenden Therapieadhärenz kommt, muss die Betreuung durch ein multiprofessionelles Ernährungsteam stattfinden. Die Überwachung der Therapie ist essenziell, um eine verminderte Nährstoffaufnahme und eine damit einhergehende Wachstumsstörung zu erkennen. Wichtige Parameter der Überwachung sind das Eisen, Vitamin B12, Kalium, Folsäure, Vitamin D und Zink. (55, 25)

Da es häufig zu einer Remission nach Beendigung einer EET bei schweren Morbus Crohn Aktivitäten kommt, empfiehlt die aktuelle Guideline einen gleichzeitigen Beginn von EET und Immunmodulatoren (Thiopurinen oder Methotrexat). (2)

#### **7.1.1.2. Partielle enterale Ernährung (PET)**

Unter der partiellen enteralen Ernährung versteht man eine Ernährungsstrategie, wo ein Teil des zugeführten Tagesbedarfs an Energie in einer flüssigen Formel vorhanden ist, während jedoch auch ein Teil noch über Vollwertkost oral aufgenommen wird.

Studien zeigen, dass die PEE bei einer Remissionsinduktion nicht mit einer EET gleichzusetzten ist. Es wurden zwar deutliche Verbesserungen von den Bauchschmerzen und von dem Ernährungszustand beobachtet, jedoch kam es nicht zu einem signifikanten Rückgang der Aktivität. In diversen Studien wurde festgestellt, dass für das Erreichen einer Remission eine PET weniger wirksam war als im Vergleich eine EET oder die Verwendung von Biologika. Aus diesem Grund wird die PET nicht zur Induktionstherapie vorgeschlagen. (56, 57)

### **7.1.2. Kortikosteroide**

Kortikosteroide haben eine vielfältige Wirkung. Durch die Hemmung der Proliferation und Rekrutierung der Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten kommt es zu einer entzündungshemmenden Wirkung. Ebenso hemmen sie die Aktivität und Proliferation von anderen Immunzellen wie T-Zellen. Es kommt zu einer verminderten Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-1, IL-6, und TNF-alpha.

Kortikosteroide wirken nicht spezifisch auf das entzündete Gewebe, sondern haben einen systemischen Effekt im gesamten Organismus, weshalb auch das Nebenwirkungsspektrum sehr breit ist. Aufgrund dessen sollte die Anwendung von Kortikosteroiden im Kindesalter sorgfältig abgewogen werden. (49)

Kortikosteroide werden nur in der Akutphase der Erkrankung eines Morbus Crohn zur Einleitung einer Remission verwendet.

Laut den ECCO-ESPGHAN-Guidelines wird dies bei Kindern mit aktiven Morbus Crohn empfohlen, wenn eine EET nicht in Erwägung gezogen werden kann oder diese nach 2-4 Wochen, unter guter Compliance, nicht ausreichend wirksam ist. (50)

Orale Kortikosteroide werden als Zweitlinienbehandlung in der Induktionstherapie bei Colitis ulcerosa angesehen. Wenn die first-line Therapie bei einer leichten CU mit 5-ASA versagt, können orale GC eingesetzt werden. Bei einer schweren Colitis ulcerosa werden diese auch als First-Line Therapie verwendet, bei einer akuten schweren Erkrankung mit PUCAI-Score über 60 sollte die Glukokortikoide als Methylprednisolon intravenös verabreicht werden. (32, 48)

Es gibt nur wenige Studien über den Einsatz von Steroiden bei pädiatrischen CED, deshalb werden viele Behandlungsstrategien von den Erfahrungen in der Therapie von Erwachsenen

abgeleitet. Systemische Kortikosteroide gelten in der Behandlung in einem akuten Schub als sehr wirksam, sollten aber nicht als Erhaltungstherapie eingesetzt werden, da das Nebenwirkungsprofil sehr groß ist. Eines der Hauptnebenwirkungen unter einer Glukokortikoid-Therapie ist die Wachstumsverzögerung. Weitere steroidbedingte Nebenwirkungen sind Osteopenie, Akne, Mondgesicht, Glaukom und Katarakt. Ebenso korreliert der Einsatz von Glucocorticoiden mit einem erhöhten Infektrisiko und einem erhöhten Risiko für intraabdominale Abszesse. Die Nebenwirkungen korrelieren in der Regel sehr stark mit der Dosis und Dauer der Steroidbehandlung. (23)

#### 7.1.2.1. Prednisolon/Methylprednisolon

Prednisolon wird individuell und gewichtsabhängig dosiert. Die empfohlene orale Anfangsdosis bei einer aktiven pCED beträgt für Prednisolon 1mg/kg/KG/Tag bzw. 1-1,5mg/kg KG/Tag für Methylprednisolon.

Die Dosis wird nach einer klinischen Remission oder spätestens nach 4 Wochen reduziert. Das Ausschleichtschemata kann der Tabelle 4 entnommen werden. Pro Woche soll die Dosis um 5mg/Woche reduziert werden. (50)

Woche	Körpergewicht		
	10–20 kg	20–30 kg	> 30 kg
1–3	20 mg	30 mg	40 mg
4	15 mg	25 mg	35 mg
5	15 mg	20 mg	30 mg
6	12,5 mg	15 mg	25 mg
7	10 mg	15 mg	20 mg
8	7,5 mg	10 mg	15 mg
9	5 mg	10 mg	10 mg
10	2,5 mg	5 mg	5 mg

**Tabelle 5 Reduktion der Kortikosteroide abhängig vom Gewicht**

Bei einer insuffizienten Wirkung von oralem Prednisolon hat sich eine intravenöse Gabe von Methylprednisolon als wirksamer erweisen. Bei einer intravenösen Anwendung von Methylprednisolon zur Behandlung einer schweren akuten Colitis ulcerosa sollte die orale und rektale Gabe von Mesalazin unterbrochen werden. (48)

Zeigt sich unter der Dosisreduktion wieder verschlimmernde Symptome, kann dies ein Hinweis auf einen steroidabhängigen Verlauf sein. (50, 58)

Bereits eine Woche nach Beginn der Therapie kann es zu bekannten, bereits oben genannten, Nebenwirkungen kommen, zu diesen zählt auch eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion. (59)

#### **7.1.2.2. Budesonid**

Bei Budesonid handelt es sich ebenfalls um ein Glukokortikoid. Es bindet an intestinale Glukokortikoid-Rezeptoren und entfaltet dort seine antiphlogistische Wirkung.

Budesonid wird in magensaftresistenten Kapseln verabreicht, um eine kontrollierte Freisetzung im Ileum zu erreichen. Durch den First-Pass-Metabolismus in der Leber wird seine systemische Bioverfügbarkeit auf etwa 10% reduziert, was zu einem geringeren Risiko für kortikosteroidbedingte Nebenwirkungen führt. (60)

Bei leichtem bis mittelschwerem Verlauf eines Morbus Crohn zeigt sich Budesonid als wirksam und soll laut den Leitlinien als Alternative zur systemischen Kortikosteroidtherapie mit Prednisolon eingesetzt werden. (50)

Eine 2004 veröffentlichte RCT-Studie zeigte, dass Budesonid ebenso effektiv wie Prednisolon ist und es zusätzlich zu einer signifikant geringeren Unterdrückung der Nebenniere gekommen ist. Dies zeigt sich durch einen höheren morgendlichen Cortisolspiegel im Plasma (200nm/l unter Budesonid vs. 98 nm/l unter Prednisolon).

Auch die steroidtypischen Nebenwirkungen wie Mondgesicht traten in der Budesonid Gruppe seltener auf. (60)

Die Wirksamkeit von Budesonid nach 8 Wochen lag zwischen 42-55%. Im Vergleich zu Prednisolon deutlich geringer, jedoch auch mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil, weshalb Budesonid bei leichtem Verlauf empfohlen wird. (60, 61)

Die Anfangsdosis beträgt bei Patient\*innen über 40kg 9mg einmal täglich für 6 Wochen, diese kann in den ersten 4 Wochen auf 12mg gesteigert werden. Nach 12 Wochen muss auch Budesonid ausgeschlichen werden. Die Dosis wird typischerweise um 3mg über mehrere Wochen reduziert. Das heißt 6mg/Tag für 2 Wochen, danach 3mg/Tag für 2 Wochen, danach komplett absetzen. (60)

Bei CEDs, welche vor allem den distalen Dickdarm betreffen, können Einläufe auf Budesonidbasis eingesetzt werden. Die Dosen des verwendeten Budesonid sollten je nach Alter und Gewicht angepasst werden. Empfohlen wird die rektale Anwendung erst ab einem Lebensjahr von 10 Jahren. (23)

### **7.1.3. Aminosalizylate**

5-Aminosalicylsäure besitzt eine antientzündliche Wirkung, indem es die Produktion von proinflammatorischen Stoffen hemmt. Durch die Hemmung der Phospholipase A2 und der Cyclooxygenase-2 (COX-2) kommt es zu einer verminderten Bildung von Prostaglandinen, Leukotrienen sowie IL-1 und IL-2. Ebenso hemmt es die DNA-Proliferation von T- und B-Zellen. 5-ASA induziert des Weiteren die Apoptose von Lymphozyten und kann den nukleären Faktor-kappa B (NF-κB) regulieren. (47)

Durch die langsame Freisetzung werden die 5-ASA Wirkstoffe erst im terminalen Ileum oder Dickdarm resorbiert, selbst wenn sie oral zugeführt werden. Zu dieser Wirkstoffgruppe gehören die Wirkstoffe Mesalazin, Sulfasalazin, Dipentum und Balsalazid. (23)

Orale 5-ASA Verbindungen werden aufgrund der vorliegenden Daten als First-Line-Induktionstherapie bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa empfohlen. Hierbei ist eine kombinierte orale rektale Anwendung wirksamer als eine orale Monotherapie. (32)

Die Rolle von Aminosalizylaten bei Morbus Crohn ist derzeit noch umstritten, da es bisher keine evidenzbasierten Daten gibt, die auf einen Vorteil bei der Induktionstherapie hinweisen. 5-ASA wird in großen Teilen erst im Colon freigesetzt, weshalb es den Einsatz nur bei Entzündung im Colon sinnvoll macht. In einer kleinen placebokontrollierten Studie konnte bei einer Studienteilnehmerzahl von 14 Personen kein Nutzen festgestellt werden. Ebenso wurde die Wirksamkeit zur Aufrechterhaltung der Remission bei Morbus Crohn nicht nachgewiesen. (46)

In einer Metaanalyse wurden 2016 53 Studien von der Behandlung bei Erwachsenen eingeschlossen, in dieser Analyse konnte festgestellt werden, dass 5-ASA zur Induktion sowie auch zur Remissionserhaltung bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, stark dem Placebo überlegen ist. Ebenso geht daraus hervor, dass eine Einmal-Dosis gleich effektiv ist wie konventionell dosiertes 5-ASA. (62)

Auch in der MUPPIT-Studie konnte dies mit vergleichbaren Ergebnissen für Kinder erfasst werden. Die Gruppe, welche eine einmal tägliche Gabe erhielt, erzielte bei etwa 60 % der

Teilnehmer eine Remission, während in der Gruppe mit zweimal täglicher Gabe lediglich 40 % eine Remission erreichten. Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen und im Vergleich mit der Studie von Winter et al. konnte nachgewiesen werden, dass orales Mesalazin mit verzögerter Freisetzung auch ein wirksames Medikament bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa ist. In etwa 35-55% der Kinder konnte, gemäß der PUCAI Definition, eine klinische Remission erreicht werden. (63, 64)

Die Therapieformulierung wird auf der Basis der Dosierung bei Erwachsenen abgeleitet, da mehrere Studien gezeigt haben, dass sich die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patient\*innen ähnlich verhält. Die Dosierung für 5-ASA beträgt 60-80 mg/kg/KG/Tag, Höchstdagesdosis ist 4,5g/Tag. Da es sich bei den meisten derzeit verfügbaren Stoffen um Retardpräparate handelt, wird die Dosis einmal täglich verabreicht. Sulfasalazin ist zusätzlich bei extraintestinaler Manifestation mittels einer Arthritis empfohlen. Eine rektale Monotherapie wird bei Colitis ulcerosa angewendet, wenn diese einen leichten Verlauf hat und sich als ulzeröse Proktokolitis äußert. Bei Patient\*innen mit einem ausgedehnten Befall des Kolons kann die kombinierte Anwendung eines topischen und eines oralen 5-ASA Präparat wirksamer sein. (1, 23, 47)

#### **7.1.4. Antibiotika**

In der Pathogenese von CED spielt die intestinale Darmflora eine zunehmend bedeutende Rolle. Wie bereits im Kapitel zur Pathogenese erwähnt, wird eine pathologische Immunantwort auf vorhandene mikrobielle Antigene diskutiert. Erstaunlicherweise spielen Antibiotika in der Therapie von CED noch eine eher untergeordnete Rolle.

Derzeit gibt es eine Metaanalyse für die Anwendung von Antibiotika in der Induktionstherapie für Colitis ulcerosa. Diese Analyse konnte hinweisende Ergebnisse für eine Verbesserung bei der zusätzlichen Gabe von Antibiotika feststellen. Es sind jedoch noch weitere Studien und Analysen notwendig, um den Nutzen vollständig zu bestätigen. (65)

Antibiotika können in der Behandlung einer akuten schweren Colitis ulcerosa, während einer Behandlung mit i.v. Methylprednisolon, als zusätzliche Therapieoption in Betracht gezogen werden. Die antibiotisch wirksamen Stoffe Metronidazol oder Ciprofloxacin werden vor allem in der Behandlung von Komplikationen wie z.B. Abszesse, Fisteln oder Pouchitis eingesetzt. (48)

Bei der Behandlung von Morbus Crohn kann eine antibiotische Behandlung zur Induktion bei leichter bis mittelschwerer Aktivität in Betracht gezogen werden, wenn eine EET nicht

als Option verfügbar ist. Bisher gab es allerdings nur eine pädiatrische RCT-Studie, welche eine Kombination aus Azithromycin und Metronidazol verglich. (50, 66)

### **7.1.5. Biologika/Anti-TNF-Therapie**

Bei den Biologika handelt es sich um biotechnologisch hergestellte Arzneistoffe, die körpereigenen Stoffen ähnlich sind. TNF-alpha-Blocker sind monoklonale humane Antikörper, die gezielt gegen den Tumornekrosefaktor Alpha gerichtet sind. TNF-alpha ist ein Signalprotein des menschlichen Körpers und spielt eine zentrale Rolle in entzündlichen Reaktionen, sowie in der Initiierung systemischer Entzündungskaskaden. Die Blockade der Freisetzung des Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) führt zu einer Reduktion der körpereigenen Entzündungsreaktion.

Meist gibt es bereits nach der ersten Gabe eine deutliche Verbesserung der Symptome.

Bisher wurden von der FDA und der EMA nur die beiden Anti-TNF Wirkstoffe Infliximab (IFX) und Adalimumab (ADA) zugelassen. Hierbei handelt es sich um monoklonale Antikörper, die sich jedoch in ihrer Struktur und der Verabreichungsform unterscheiden. (55).

Eine gefährliche Nebenwirkung der Anti-TNF-Therapie ist die akute Infektionsreaktion (AIR). Innerhalb von Sekunden bis 4 Stunden nach der Infusion kann es zu Kurzatmigkeit, Hitzegefühl, Übelkeit und Kopfschmerzen kommen. Ebenso kann es zu einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion kommen, diese Symptome zeigen sich erst 24h nach der Infusion und können sich als Arthralgie mit Gelenksschwellung äußern.

Unter einer Anti-TNF-Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, insbesondere für Infektionen mit Hepatitisviren, Tuberkulosebakterien und anderen opportunistischen Erregern. Patient\*innen sollten daher während der Therapie engmaschig überwacht werden. Beim Auftreten einer Infektion muss die Therapie abgebrochen werden. (23, 32)

#### **7.1.5.1. Infliximab (IFX)**

Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher schon seit Langem in der Therapie bei adulten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zum Einsatz kommt. Der Antikörper ist gegen den Tumor-Nekrose Faktor Alpha gerichtet und blockiert damit die funktionelle Aktivität von TNF-Alpha und die Freisetzung von entzündungsartigen Kaskaden durch die Zytokine.

Infliximab ist seit 2006 für Morbus Crohn und seit 2010 für Colitis Ulcerosa zugelassen. Der Wirkstoff ist derzeit ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. (47)

In den aktuellen Leitlinien wird Infliximab für chronisch aktive oder steroidabhängige pädiatrische Colitis ulcerosa empfohlen, nachdem eine Behandlung mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) und Thiopurinen fehlgeschlagen ist. Es wird sowohl zur Induktions- als auch zur Remissionstherapie eingesetzt. (32)

Infliximab wird auch in der aktuellen Leitlinie des ECCO zur Einleitung und Aufrechterhaltung bei Morbus Crohn empfohlen. Vor allem bei Patient\*innen mit einem hohen Risiko für einen komplizierten Verlauf sollte IFX angewendet werden. (23)

Bereits seit der Zulassungsstudie (REACH-Studie) von 2007 wird IFX bei pädiatrischen Patient\*innen als hochwirksam eingestuft. In dieser klinischen Studie zeigten 60% der Kinder mit Morbus Crohn, welche mit IFX behandelt wurden, innerhalb eines Jahres eine klinische Reaktion oder Remission. (67)

Auch eine neu veröffentlichte Studie zeigte, dass Infliximab bei einem mittelschweren bis schweren MC als Erstlinientherapie sinnvoll ist. 59% der Patient\*innen in der IFX-Gruppe befanden sich nach einer 10-wöchigen Therapie in klinischer Remission, während nur 34% der Patient\*innen mit einer konventionellen Therapie mit EET und Prednisolon in Remission waren. Auch endoskopisch präsentieren sich statistisch signifikante Hinweise auf eine Wirksamkeit des IFX. (67, 68)

Infliximab wird intravenös mit der Standarddosierung von 5mg/kg KG pro Infusion über 2 Stunden verabreicht. Nach der ersten Induktionsdosis gibt es nach 2 Wochen und nach 6 Wochen eine erneute Dosis (Woche 0 - Woche 2 - Woche 6). Nach diesem anfänglichen Vorgehen erfolgt alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie mit 5mg/kg KG. Bei Bedarf kann die Dosis auf 10mg/kg KG erhöht oder die Intervalle verkürzt werden (8, 50).

Sollte es zu einem Wirkungsverlust kommen, wird der TNF-Blocker gewechselt und beispielsweise auf Adalimumab umgestellt. (47)

Vor dem Beginn der Behandlung muss eine umfassende Beurteilung des Immunitätsstatus durchgeführt werden. Hierzu zählt die Prüfung auf eine rezente oder latente Infektion. Eine detaillierte Anamnese muss erfolgen, insbesondere muss ein negativer Tuberkulose-Test, ein

negatives Hepatitis-B-Antigen und negative Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen. Zusätzlich ist es notwendig, serologische Tests durchzuführen, um sicherzustellen, dass keine chronischen oder aktiven Infektionen vorliegen, die durch die immunsuppressive Wirkung reaktiviert werden könnten. Dies umfasst unter anderem die Überprüfung auf Herpesviren und Epstein-Barr-Virus (EBV).(69)

#### **7.1.5.2. Adalimumab (ADA)**

Adalimumab kommt nach Therapieversagen mit Infliximab bei moderaten bis schweren Verläufen eines pädiatrischen Morbus Crohn zum Einsatz. Der Wirkstoff ist seit 2012 in der Behandlung bei Kindern mit MC zugelassen. (55, 70)

In einer 2012 veröffentlichten Studie konnte bewiesen, dass Adalimumab bei einem signifikanten Anteil der Patient\*innen (80%) mit mittelschweren bis schweren Verlauf von Morbus Crohn innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie eine klinische Besserung bewirkte. (71)

Adalimumab ist ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen und wird subkutan verabreicht. Die Anfangsdosis bei Kindern mit einem Gewicht über 40kg beträgt 160mg, 2 Wochen später wird eine zweite Dosis mit 80mg verabreicht. Bei Kindern mit einem Gewicht unter 40kg wird die Induktionsdosis initial mit 80mg gestartet. Bei gutem Ansprechen kann mit der Erhaltungstherapie begonnen werden. Details zur Erhaltungstherapie werden im nachfolgenden Kapitel besprochen. (55, 70)

#### **7.1.5.3. Ustekinumab/Vedolizumab**

Derzeit sind sowohl Ustekinumab als auch Vedolizumab für die pädiatrische Behandlung in Österreich noch nicht zugelassen. Off-label Ergebnisse zeigen jedoch, dass beide monoklonale Antikörper in der Therapie als sinnvoll erwiesen sind. Insbesondere wurden Kinder beobachtet, welche ein schlechtes Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie zeigten. (72)

#### **7.1.6. Probiotika**

Probiotika wurden hinsichtlich der Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission bei Colitis ulcerosa untersucht. In einer offenen Pilotstudie wurde an 34 Patient\*innen mit Colitis ulcerosa der Effekt von E.coli Nissle (EcN) Kapseln über 1 Jahr lang beobachtet. Die Rückfallquote in der EcN Gruppe war 25%, während die 5-ASA Gruppe eine Rückfallquote von 30% hatte. In der EcN Gruppe wurden des Weiteren eine positive Beeinflussung des Gesundheitszustandes und keine schwerwiegenden unerwünschten Ergebnisse gemeldet.

(73) Probiotische Wirkstoffe können laut der aktuellen Leitlinie für CU als adjuvante Therapie oder bei Unverträglichkeit von 5-ASA bei Kindern und Jugendlichen mit einer Dosis von 200mg E.coli Nissle 1917 pro Tag angewendet werden. Kleinkinder werden aus dieser Empfehlung ausgeschlossen. (32)

Aktuell gibt es aufgrund der geringen wissenschaftlichen Daten keine eindeutige Empfehlung für den Einsatz von Probiotika als Routinebehandlung im Kindes- und Jugendalter bei Morbus Crohn. Probiotika kommen in der Leitlinie nicht standardgemäß vor, sondern werden derzeit nur off-label verwendet.(23, 74)

### **7.1.7 Operation**

Chirurgische Interventionen können bei Colitis ulcerosa Patient\*innen, nach vollständiger Ausschöpfung der konservativen medikamentösen Maßnahmen, als eine wichtige therapeutische Alternative in Erwägung gezogen werden. Eine Kolektomie mit Pouchanlage dient einem kurativen Zweck, da die Entfernung des gesamten Dickdarms die Krankheitsursache bei Colitis ulcerosa behebt. Bei akuten lebensbedrohlichen Komplikationen wie bei einer unbeherrschbaren Blutung, einer Darmperforation oder bei Verdacht auf ein toxisches Megakolon stellt das operative Verfahren die einzige kurative Indikation dar. Hier wird in den meisten Fällen eine subtotale Resektion des Colons mit nachfolgender Ileostomaanlage durchgeführt. (75)

Bei Patient\*innen mit Morbus Crohn wird die operative Therapie tendenziell vermieden, da sie im Gegensatz zu Colitis ulcerosa keinen kurativen Charakter besitzt. Die chirurgischen Eingriffe zielen hier primär darauf ab, durch die Erkrankung bedingte Komplikationen wie Fistel- oder Abszessbildung zu behandeln. Eine weitere OP-Indikation ist ein entzündlicher Konglomerattumor, welcher unter medikamentöser Therapie keinen Rückgang zeigt. Generell gilt für die chirurgische Intervention bei Morbus Crohn jedoch eine zurückhaltende Indikation. (32, 76)

## 7.2. Erhaltungstherapie

Nach einer erfolgreichen Induktionstherapie ist der nächste Schritt die Einleitung einer Erhaltungstherapie, um die Remission aufrecht zu erhalten und mögliche Rückfälle zu verhindern. Auch bei dieser Therapie gibt es medikamentöse und nicht medikamentöse Ansätze. Vorwiegend wird in dieser Phase bei beiden Erkrankungen mit immunmodulatorischen Wirkstoffen gearbeitet. Die Dauer der Erhaltungstherapie richtet sich nach dem Ansprechen der Patient\*innen, wird in der Regel jedoch mehrere Jahre und meist sogar bis zum Ende der Pubertät durchgeführt. (2)

### Erhaltungstherapie bei Morbus Crohn

Eine Erhaltungstherapie ist bei Kindern mit Morbus Crohn, aufgrund der hohen Komplikationsrate, indiziert. Diese wird hauptsächlich mit Immunsuppressiva (Methotrexat und Thiopurinen) und/oder Biologika (Infliximab oder Adalimumab) durchgeführt. Die Medikamente greifen in das Immunsystem ein und modulieren die Entzündungsreaktion dauerhaft zurück. Die immunsuppressive Erhaltungstherapie wird bei schweren Verläufen bereits während der Induktionsbehandlung initiiert.

Eine partielle enterale Ernährungstherapie kann bei leichter bis mittlerer Aktivität eines MC als supportive Maßnahme in der Erhaltungstherapie durchgeführt werden. (1)

Als erste Wahl für die Erhaltungstherapie wird in den aktuellen Leitlinien Methotrexat genannt. (50) Wenn Methotrexat bei pädiatrischen Patient\*innen aufgrund unzureichender Verträglichkeit oder bei bestehenden Kontraindikationen nicht eingesetzt werden kann, wird eine Umstellung auf Thiopurine, z.B. Azathioprin, als alternatives immunsuppressives Medikament in der Erhaltungstherapie empfohlen. Immunsuppressive Therapien, wie Methotrexat (MTX) und Thiopurine, haben eine längere Latenzzeit bis zum Wirkeintritt. Der Eintritt der Wirkung zeigt sich häufig erst nach 8-12 Wochen, weshalb bei schwerem Morbus Crohn mit hoher Aktivität eher zu einem Biologikum als Erhaltungstherapie gegriffen wird. Hierfür sind Infliximab und Adalimumab zugelassen. Biologika haben vor allem für die schweren Verlaufsformen bei fistelbildender Morbus Cohn einen hohen Stellenwert in der Remissionserhaltung. Diese werden ebenfalls empfohlen, wenn die konventionellen Immunsuppressiva nicht ausreichend wirken, oder nicht vertragen werden. (77)

In bestimmten Fällen kann die Kombination von Immunmodulatoren und Biologika vorteilhaft sein, da sie synergistische Effekte erzeugen und die therapeutische Wirksamkeit steigern kann. Die Entscheidung wird jedoch unter Berücksichtigung der individuellen Merkmale der Patient\*innen getroffen. Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombinationstherapie besonders wirksam ist, wenn Immunmodulatoren vor der Einleitung von Biologika eingesetzt werden, da dies die Effizienz der Therapie weiter verbessern kann. (78)

### **Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa**

Bei pädiatrischer Colitis ulcerosa wird die remissionserhaltende Therapie, analog zu den erwachsenen Patient\*innen, primär mit 5-ASA-Wirkstoffen durchgeführt. 5-ASA Präparate können langfristig oral oder rektal eingenommen werden.

Bei ausgedehnter Befall wird auch bei einer Colitis ulcerosa eine immunmodulatorische Therapie mit Thiopurinanaloga oder einem Biologika eingeleitet. Die partielle enterale Ernährung wird ebenso zur Erhaltung verwendet.

Die chirurgische Sanierung und interventionelle Chirurgie gehören im Langzeitverlauf sehr häufig zum Therapieschema, besonders dann, wenn andere Optionen nicht mehr wirksam sind. (2)

#### **7.2.1. Methotrexat**

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäure-Antagonist und zeigt in der Behandlung eines aktiven Morbus Crohn eine immunmodulatorische und entzündungshemmende Wirkung. Für Colitis ulcerosa ist noch kein Effekt nachgewiesen.

In einer aktuellen Metaanalyse wird Methotrexat ein positiver Effekt auf den Verlauf einer pädiatrischen CED zugeschrieben. Jedoch fehlen hierzu noch einige prospektive Studien, um die Wirksamkeit explizit im Kindesalter zu überprüfen. Hierzu läuft bereits die COMBINE-Studie, welche jedoch noch keine ausreichenden Daten liefert. (79)

MTX wird in der aktuellen ECCO/ESPHGHAN Leitlinie für Morbus Crohn als eine der Optionen genannt, welche zur Aufrechterhaltung gewählt werden kann. Dies wird bei Kindern mit dem Risiko eines schlechten Krankheitsverlaufes empfohlen. (23)

Es wird derzeit nicht für die Behandlung von pädiatrischer Colitis ulcerosa empfohlen. (70)

Methotrexat wird zur Behandlung in einer Dosierung von 15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich entweder intramuskulär oder subkutan verabreicht. Auch oral kann es verabreicht werden, die Bioverfügbarkeit ist jedoch bei oraler Einnahme sehr unterschiedlich. Auch bei Kindern wird die orale Gabe von 5mg Folsäure 24 Stunden nach der Injektion des MTX empfohlen, um die Nebenwirkungen gering zu halten. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, grippeähnliche Symptome, Lebererkrankungen und in schlimmen Fällen kann es zu einer Myelosuppression kommen. (11, 55, 80, 81)

Vor allem die starke Übelkeit mit Erbrechen stellt ein großes Problem dar. In einer Studie von Turner et al. wurde die Wirksamkeit von MTX nach erfolgloser Thiopurin-Therapie bei Kindern untersucht. Neben den Hauptergebnissen der erfolgreichen Therapie mit MTX wurde bei 24% der oral behandelten Kinder und bei 15% der subkutan behandelten Kinder Übelkeit und Erbrechen als starke Nebenwirkung angegeben. Die Verabreichung von Ondansetron, ein 5HT<sub>3</sub>-Antagonist, eine Stunde vor der Einnahme kann die Verträglichkeit und Übelkeit stark verbessern. In dieser retrospektiven Kohortenstudie an 60 Patient\*innen mit Morbus Crohn zeigte sich unter der Einnahme von einer MTX-Therapie, ebenfalls eine vorübergehende Leberenzymhöhung bei etwa 27% der Teilnehmer\*innen, die dauerhafte Erhöhung war bei 15% nachweisbar. Aus diesem Grund sollte eine strenge Überwachung der Leberenzyme während der Therapie mit Methotrexat erfolgen. (23, 80)

### **7.2.2. Aminosalizylate**

Auch zur Remissionsaufrechterhaltung sind 5-ASA-Medikamente gut untersucht und haben sich als wirksam erwiesen. Besteht bei einer unkomplizierten Colitis ulcerosa ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Aminosalizylaten, soll diese auch als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden. (47)

Eine große Beobachtungsstudie zeigte, dass bei 30% der Kinder eine Remission bei CU bei alleiniger Verabreichung der 5-ASA Medikamente aufrechterhalten bleiben kann. Die typische tägliche Dosis beträgt 20-40mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei prolongierter Anwendung von Aminosalicylaten ist eine regelmäßige Überwachung der Urinparameter notwendig, da eine seltene, aber potenziell schwerwiegende Nebenwirkung, die interstitielle Nephritis, auftreten kann. (82)

Bei Morbus Crohn zeigte eine placebokontrollierte randomisierte Studie, mit der Teilnahme von 122 Kindern, dass Mesalazin, auch 5-ASA genannt, keine wirksame Erhaltungstherapie war. Es präsentierte sich ein Rückfall von 57% der Patient\*innen, welche mit Mesalazin

behandelt wurden. Im Vergleich dazu hatte die Placebogruppe ebenfalls nur etwa 63% Rückfälle. Anhand dieser Daten wird eine Therapie mit 5-ASA Präparaten bei Morbus Crohn nicht empfohlen. (11)

### **7.2.3. Thiopurine**

Thiopurine werden nicht zur Remissionsinduktion verwendet, da in einer rezenten Datenanalyse und einem Cochrane-Review erwiesen wurde, dass Thiopurine im Vergleich zu einem Placebo bei der Induktionstherapie nicht wirksamer waren. (83)

Es gibt jedoch einige Studien, die zeigen, dass die Gabe von Thiopurine eine bessere Aufrechterhaltung der Remission erzielen als das verabreichte Placebo. Ebenso kam es dadurch zu einem geringeren Einsatz von Steroiden. Der frühe Einsatz eines Purinantagonisten ist vor allem für eine verlängerte Remission und ein verbessertes Wachstum bedeutend. (84)

Thiopurine werden nach den Aminosalicylaten zur Remissionserhaltung bei Kindern mit Colitis ulcerosa empfohlen. Besonders dann, wenn Patient\*innen unter einer 5-ASA-Therapie häufige Rückfälle erleiden. Sie gelten daher nach 5-ASA als Zweitlinientherapie einer Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa. Bei Morbus Crohn können sie ebenfalls zur Aufrechterhaltung der Remission eingesetzt werden. (55)

Zur Behandlung einer pCED werden hauptsächlich die Wirkstoffe Azathioprin und der therapeutisch wirksame Metabolit 6-Mercaptopurin verwendet. Beide sind chemisch verwandte Verbindungen, die zu den Thiopurin-Antimetaboliten zählen.

Die Dosis liegt bei 2-3mg/kg/KG/Tag. Die Maximaldosis darf von Beginn der Therapie verordnet werden, ohne schrittweise Dosiserhöhung. Der wirksame Metabolit 6-Thioguanin-Nukleotid (6 TGN) reichert sich, nach mehreren Metabolisationsschritten, langsam in der Zelle an, weshalb die vollständige Wirkung erst nach 16-18 Wochen einsetzt. Die genaue Wirkungsweise der Thiopurine ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Sie wirken durch Hemmung verschiedener Signalwege in der Nukleinsäurebiosynthese. Dies führt zu einer verringerten Anzahl der Plasmazellen und beeinflusst dadurch die natürlichen Killerzellen. (23, 85)

Bevor eine Thiopurin Therapie eingeleitet wird, muss der Thiopurinstoffwechsel untersucht werden. Hierbei wird die Thiopurinmethyltransferaseaktivität (TPMT) oder die eines Genotyps bestimmt. Dies ist das wichtigste Enzym beim Abbau der Thiopurine. Eine

verminderte oder fehlende TPMT-Aktivität, aufgrund einer genetisch determinierten Mutation des Gens, kann bei einer Behandlung mit Thiopurinen zu einer toxischen Konzentration im Blut führen, wodurch eine zu starke lebensbedrohliche Myelosuppression ausgelöst wird. (1)

Vor der Einleitung der Therapie sollten alle Patient\*innen auf eine opportunistische Infektion untersucht werden, wichtig hierbei sind vor allem Hepatitis, HIV, Varizellen und EBV. Unerwünschte Nebenwirkungen sind unter anderem Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, Knochenmarkssuppression, Arthralgien, Fieber bis hin zur Erhöhung der Lipasen und Pankreatitis. Etwa 7% der Patient\*innen entwickeln eine Pankreatitis, weshalb das Absetzen des Medikaments erforderlich wird. Aufgrund dieser Nebenwirkungen muss während der Erhaltungstherapie eine regelmäßige hämatologische Überwachung stattfinden. Sollte eine Leukopenie oder eine Verschlechterung der Leber- und Pankreaswerte auftreten, wird ein Ausschleichen oder eine Dosisreduktion empfohlen. Zusätzlich kann der Metabolitspiegel des Thiopurin-Metaboliten im Blutplasma mittels HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) oder LC-MS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) Bestimmung gemessen werden. Unter einer Therapie mit Thiopurine weisen die Patient\*innen ebenfalls ein erhöhtes Malignitätsrisiko auf. Das Hauptrisiko besteht in der Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen. Daher sollten alle Patient\*innen über das minimal erhöhte Risiko aufgeklärt werden, an einem Lymphom zu erkranken, insbesondere kann es zu einer Entwicklung eines hepatosplenischen T-Zell-Lymphoms oder einem Non-Hodgkin-Lymphom kommen. Trotz dieser Ergebnisse empfiehlt die aktuelle Leitlinie weiterhin eine Therapie mit Azathioprin. (23, 55, 86, 87)

#### **7.2.4. Mycophenolat-Mofetil**

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird ähnlich wie Ciclosporine und Tacrolimus nur als Reservemedikament verwendet, falls die leitliniengerechte Therapie versagt. Es gibt zu MMF derzeit nicht ausreichend Daten und Studien, weswegen MMF auch in den aktuellen Leitlinien nicht erwähnt wird. (23)

#### **7.2.5. Biologika/Anti-TNF-Inhibitoren**

In diversen Studien wird deutlich, dass es zwischen den beiden zugelassenen Medikamenten Infliximab und Adalimumab keinen direkten Vergleich in der Wirksamkeit gibt. Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit durch den Medikamentenspiegel im Blut bestimmt wird, weshalb die Dosis und die Applikationsintervalle eine große Rolle spielen. (77)

Die aktuellen europäischen Guidelines empfehlen ein regelmäßiges Arzneimittelmonitoring (TDM) mittels dem Arzneimittelspiegel und der Antikörperbildung, um gegebenenfalls die Therapie zu optimieren. Ein aktives Vorgehen, mit regelmäßiger Talspiegelmessung und Anpassung der Dosen, zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit einer steroidfreien Remission und Mukosaabheilung, da schneller eskaliert werden kann. (77, 88)

Patient\*innen, die einen angemessenen Talspiegel zeigen, jedoch kein Therapieansprechen haben, sollten eine Alternative zu Biologika erhalten. Ebenso wird ein Monitoring auf die Bildung von Antikörper gegen die Biologika empfohlen. Bei CED muss beachtet werden, dass ein Verlust der Medikamente über den Stuhl möglich ist. (89)

#### **7.2.5.1. Infliximab**

Nach der primären Induktionstherapie bei Morbus Crohn mit Infliximab sollte alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie mit der Erhaltungsdosis von 5mg/kg stattfinden. Bei Wirkverlust kann das Dosisintervall auf einen 6-wöchigen Abstand verkürzt werden. Alter, Gewicht und Ausprägung der Erkrankung sind wichtige Faktoren, die in einer Therapie mit Infliximab berücksichtigt werden müssen. Mittels einem therapeutischen Arzneimittelmonitoring wird ein Talspiegel von 3-5mg/ml als ausreichend beschrieben, bei einem sehr aktivem Morbus Crohn oder bei Fistelbildungen sollten die Zielwerte bei 10mg/ml liegen. (88)

Gegen Infliximab kann der menschliche Körper humane antichimäre Antikörper bilden, die Folgen davon sind eine Infusionsreaktion oder der Wirkverlust des Medikaments. Das Risiko der Antikörperbildung bei einer Monotherapie mit Infliximab liegt derzeit bei pädiatrischen Patient\*innen bei etwa 60%. Die Kombination von einem Biologika mit einem anderen Immunmodulator, wie z.B. einem Thiopurin oder MTX, kann eine niedrigere Antikörperbildung mit sich bringen. Nach 6 Monaten kann ein Absetzen des Immunmodulators in Erwägung gezogen werden.(89)

#### **7.2.5.2. Adalimumab**

Adalimumab wird zur Aufrechterhaltung einer Remission verwendet. Anschließend an die Induktionstherapie wird eine Erhaltungsdosis mit 40mg alle 2 Wochen subkutan verabreicht. Serum-Spiegel von Adalimumab korrelieren mit der klinischen Remission, umso höher der Spiegel bereits in den ersten Behandlungswochen war, desto eher konnte eine langfristige Remission vorhergesagt werden. (55)

### **7.2.6. Calcineurin-Inhibitoren**

Tacrolimus und Ciclosporin wirken als Calcineurin-Inhibitoren, indem sie das Enzym Calcineurin hemmen, welches eine zentrale Rolle im Signaltransduktionsweg der T-Zellen spielt. Durch die Blockade von Calcineurin wird die Dephosphorylierung von Transkriptionsfaktoren verhindert, dies unterdrückt die Transkription von Genen, die für die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen sowie die Differenzierung von B-Zellen erforderlich sind. Es kommt dadurch zur verminderten T-Zell- und B-Zell-Aktivität, dies resultiert in einer verminderten Immunantwort. Die Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren ist bei einer pädiatrischen Erhaltungstherapie noch nicht etabliert, ist jedoch ein Gegenstand der Forschung. Zur Anwendung kommen Ciclosporine oder Tacrolimus vor allem dann, wenn die konventionelle leitliniengerechte Therapie bereits ausgeschöpft ist, oder die Nebenwirkungen nicht vertragen werden. Es bedarf allerdings weiterer Forschung, um das Langzeitnutzen-Risiko-Verhältnis zu klären, hierzu sind größere Studienkohorten bei pädiatrischen Patient\*innen erforderlich um die Sicherheit und Effektivität zu erörtern. Derzeit ist eine Gabe von Calcineurin-Inhibitoren in den Leitlinien nicht vorgesehen. (23, 47)

#### **7.2.6.1. Ciclosporin A**

In einer randomisierten pädiatrischen Studie zeigt Ciclosporin A im Vergleich mit den anderen bekannten Therapieformen keine signifikante Besserung bei Morbus Crohn und wird deshalb nicht zur Therapie empfohlen. Ciclosporin zeigt als Nebenwirkung Nephrotoxizität, auch Hypertonus und neurologische Nebenwirkungen mit Parästhesien und Krampfanfällen wurde beobachtet. Weshalb diese Therapie in der Pädiatrie derzeit nicht empfohlen wird. (8)

#### **7.2.6.2. Tacrolimus**

Bis dato existieren keine ausreichenden Daten zu einer systemischen Tacrolimus-Therapie. Es wird daher in den aktuellen Leitlinien nicht zur Therapie empfohlen.

### **7.2.7. Diätische Maßnahmen**

Laut den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, während der Remissionsphase keine spezielle Diät einzuhalten, da sich keine Diätform als optimal erwiesen hat. Die Symptome können unter einer Ausschluss Diät zwar verbessert werden, jedoch wird die Entzündungsaktivität langfristig nicht beeinflusst. Daher sollte die Diät an die individuellen Bedürfnisse und spezifischen Unverträglichkeiten angepasst werden. (90)

### **7.3. Begleitende Interventionen**

Begleitende Interventionen bei pädiatrischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen umfassen ein optimiertes Nährstoffmanagement, psychosoziale Unterstützung sowie innovative Ansätze wie Mikrobiomtherapien und gegebenenfalls in Zukunft die Stammzelltherapie, die zusammen eine multimodale Behandlungsstrategie zur Verbesserung der Lebensqualität und Krankheitskontrolle bieten.

#### **7.3.1. Nährstoffmanagement**

Da pädiatrische Patient\*innen oft einen Mikro- und Makronährstoffmangel haben, stellt auch die Ernährung einen wichtigen, nicht medikamentösen Aspekt zur ganzheitlichen Behandlung dar. Kinder mit einer CED, vor allem jene mit einer erheblichen Dünndarmbeteiligung, können durch eine Malabsorption einen Mangel an Mikro- und Makronährstoffen bekommen. Besonders häufig kommt es zu einem Mangel, der wasserlöslichen Vitamine B9 und B12, die physiologisch im Duodenum, Jejunum und Ileum absorbiert werden. In diesen Bereichen finden sich bei einer CED oft Entzündungsherde, weshalb es zu einer entzündungsbedingten Malabsorption kommt. (57)

Ein Vitamin-B6 bzw. Folatmangel sollte bei Patient\*innen, die Sulfasalazin und/oder Methotrexat einnehmen, jährlich überprüft werden, um bei Bedarf eine Supplementierung mit 5 mg Folat pro Woche einzuleiten. (23)

Bei den Mikronährstoffen kommt es häufig zu einem Eisen- und Zinkmangel, wobei hier jedoch die Eisenmangelanämie im Vordergrund steht, da diese oft auch symptomatisch ist. Des Weiteren sind häufig Calcium, Vitamin D, Zink und Folsäure vermindert.(57)

Der Eisenstatus sollte insbesondere während eines akuten Schubes kontrolliert werden. Bei einem Hämoglobinwert über 10mg/dl wird ein orales Eisenpräparat empfohlen. Bei einer schweren Anämie mit einem Hb-Wert unter 10g/dl wird eine intravenöse Gabe von einem Eisencarboxymaltose-Ersatz empfohlen. (91)

Die Calcium- und Vitamin-D-Spiegel sollten, insbesondere bei einer Therapie mit Kortikosteroiden, regelmäßig überprüft und bei Bedarf supplementiert werden, um das Risiko für Knochenerkrankungen zu reduzieren. Bei etwa 10-40% der Patient\*innen, wurde ein Defizit in der Knochenmasse beobachtet. Eine Kombination aus Mangelernährung,

akuter Entzündungen und körperlicher Inaktivität kann sich negativ auf die Knochenbildung auswirken. Ein Vitamin-D-Mangel mit einem Spiegel unter 50nmol/L (20ng/ml) erfordert eine Supplementierung. (23, 92)

### **7.3.2. Psychosoziale Unterstützung**

Auch die psychosoziale Begleittherapie ist ein wichtiger Bereich, der auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basiert. Mehrere Studien zeigten, dass Kinder und Jugendliche mit der Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung eine eingeschränkte Lebensqualität haben, meistens begleitet von Depressionen, sozialen Anpassungsproblemen, Angst- und Panikzuständen, sowie einem geringen Selbstwertgefühl. Eine adäquate Behandlung kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant verbessern und maßgeblich zum klinischen Therapieerfolg beitragen. Ein wichtiger Bestandteil dieser Interventionen ist die kognitive Verhaltenstherapie. Studien zeigten, dass dies besonders bei Depressionen und verminderter Leistungsfähigkeit wirksam ist. Ebenso kommen psychosoziale Beratung, Stressmanagement und soziale Unterstützung durch ein multidisziplinäres Management zur Anwendung. (92, 93)

Des Weiteren betont die derzeitige wissenschaftliche Literatur die Bedeutung von Bildungsprogrammen für pädiatrische CED-Patient\*innen und deren Familie, um das Verständnis und den Umgang mit der Erkrankung zu verbessern. (2)

### **7.3.3. Mikrobiomtherapie**

Das Darmmikrobiom ist ein Schlüsselement in der Pathogenese einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Eine Mikrobiomtherapie umfasst diverse Bereiche um das Gleichgewicht im Biom zu fördern und die entzündlichen Prozesse zu modulieren. Die Forschung in diesem Bereich ist noch in einem sehr frühen Stadium, weshalb weitere Studien unumgänglich sind, bevor die Wirksamkeit und die Sicherheit bestätigt werden können. Aspekte der Mikrobiomtherapie beinhalten eine Fäkalmikrobiotransplantation (FMT) und eine Mikrobiomanalyse. FMT wird als potenzielle experimentelle Therapie betrachtet. Bisher gab es nur einige kleine Studien, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, diese zeigen durchaus positive Effekte auf die Entwicklung des Mikrobioms und einem damit verbundenen Rückgang der proinflammatorischen Aktivität. (94)

In einer RCT Studie bei Erwachsenen konnte ein signifikanter Anstieg des Artenreichtums im Darm beobachtet werden und wurde klinisch gut vertragen. Nur wenige Nebenwirkungen

traten auf. Jedoch beschränkt sich die RCT Studie auf Erwachsene, für Kinder ist bereits eine Studie geplant. (95)

#### **7.3.4. Stammzelltherapie**

Ebenso wie die Mikrobiomtherapie ist die Stammzelltherapie noch nicht routinemäßig in der Behandlung etabliert. Auch bei dieser Therapieform ist die Forschung noch in den Anfängen und muss daher kritisch als experimentell begutachtet werden. (96)

### **7.4. Evaluierung der Therapieerfolge**

Die Bewertung des Therapieerfolgs stellt einen fortlaufenden Prozess dar, der regelmäßig und systematisch bei jedem ärztlichen Termin erhoben und überprüft werden sollte. Eine regelmäßige Überwachung und Bewertung der Krankheitssymptome anhand der standardisierten klinischen, bereits oben genannten, Scores ist für die frühzeitige Erfassung eines Schubes, sowie für die Notwendigkeit der Therapieeskalation erforderlich.

Ein weiteres wichtiges Tool zur Evaluierung sind regelmäßige Laborkontrollen. Vor allem die medikamentöse Erhaltungstherapie bedarf einer engmaschigen Kontrolle durch regelmäßige Laborkontrollen. Entzündungsmarker, wie CRP und BSG, sind wichtig, um die Krankheitsaktivität bei Kindern zu beurteilen. Zur frühzeitigen Erkennung möglicher Nebenwirkungen der Erhaltungstherapie sollten regelmäßig Blutbild, Elektrolyte sowie Leber- und Nierenfunktion bei jedem Patient\*innenkontakt überprüft werden. (23, 32, 97)

Die Bildgebung spielt in der Evaluation von Komplikationen wie Fistel- oder Abszessbildung eine wichtige Rolle.

Im Rahmen der Therapie von entzündlichen Darmerkrankungen sollte auch eine regelmäßige Überwachung des Wachstums und der körperlichen Entwicklung erfolgen. Dies kann durch systematische Messungen von Gewicht und Körpergröße geschehen, um etwaige Wachstumsstörungen frühzeitig zu erkennen. Auch eine Ernährungs- und Nährstoffanalyse sollte bei jeder Evaluation inkludiert sein. Die Anwendung der IFX-Antikörpermessung kann in der Therapieoptimierung mit Biologika nützlich sein. Regelmäßige Nachuntersuchungen und Anpassungen des Therapieplans sind entscheidend, um eine optimale Versorgung und Lebensqualität für Kinder mit pCED sicherzustellen. (92)

## Diskussion/Schlussfolgerung

Die adäquate Behandlung von Kindern mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ist komplex und erfordert eine genaue Diagnose, mit Kenntnis der Krankheitsaktivität und des Krankheitsortes.

Die Therapie bei pädiatrischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bleibt aufgrund der klinischen Vielfalt und der variablen Krankheitsverläufe eine komplexe Herausforderung, die eine individuell abgestimmte, multimodale Behandlungsstrategie erfordert.

Die verschiedenen Therapieansätze, darunter medikamentöse, nicht medikamentöse und ernährungsbasierte Optionen spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Symptomatik und der Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Kinder.

In vielen Fällen stützt sich die vorhandene Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen auf Studienergebnissen von Erwachsenen. Es fehlt in manchen Bereichen noch an ausreichender Evidenz für pädiatrische Patient\*innen. Die personalisierte Medizin, insbesondere für Kinder, die unerwünschte Reaktionen auf die derzeitige Leitlinientherapie zeigen, muss weiterentwickelt werden

Ein Blick in die Zukunft zeigt, dass trotz bereits erzielter Fortschritte weiterhin ein erheblicher Forschungsbedarf besteht, um langfristige Auswirkungen besser zu verstehen und innovative, individualisierte Behandlungsoptionen entwickeln zu können.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der vielfältigen Therapieansätze leisten und Perspektiven für zukünftige Untersuchungen aufzeigen. Die Hoffnung besteht darin, dass diese Forschung dazu beiträgt, die Lebensqualität der betroffenen Kinder nachhaltig zu verbessern und innovative Wege für die pädiatrische CED-Therapie aufzuzeigen.

Die Integration von psychosozialer Unterstützung, Ernährungstherapie und nicht-medikamentösen Ansätzen trägt dazu bei, die ganzheitliche Betreuung zu verbessern. Trotz der Fortschritte gibt es weiterhin Forschungslücken, die es zu schließen gilt, um eine optimale Versorgung und Lebensqualität für Kinder mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sicherzustellen. Durch ganzheitliche Ansätze, multidisziplinäre Zusammenarbeit und kontinuierliche Forschung, können wir die pädiatrische Betreuung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weiterentwickeln und die Lebensperspektiven der betroffenen Kinder positiv beeinflussen.

## Literaturverzeichnis

1. Buderus S. Aktuelle Aspekte bei der Diagnostik und Therapie von pädiatrischen CED. *Gastro-News*. 2018;5(6):41-8.
2. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(19):331-8.
3. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-60.
4. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller K-M, et al. M E D I Z I N Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei pädiatrischen Patienten. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;2015:121-7.
5. Keller K-M. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen 2019.
6. Gortner L MS. Duale Reihe Pädiatrie. Thieme, editor. Stuttgart 2018.
7. Scherber L. CED bei Kindern und Jugendlichen: Aggressiverer Verlauf 2019; Nr.6. Available from: [aerztezeitung.at/2019/oaz-artikel/medizin/ced-bei-kindern/](http://aerztezeitung.at/2019/oaz-artikel/medizin/ced-bei-kindern/).
8. Friedt M BC. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* 2013.
9. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14599.
10. Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*. 2014;41(6):898-908.
11. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Bmj*. 2017;357:j2083.
12. Degenhardt F, Franke A. Genetik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. *Der Gastroenterologe*. 2017;12(1):38-48.
13. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91-9.
14. Klaus D. Welchen Einfluss haben äussere Faktoren auf CED? *ARS MEDICI DOSSIER VII*. 2015;7:36-7.
15. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1496-501.
16. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2012;12(1):51.
17. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The Search for Causative Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*. 2016;34(suppl 1)(Suppl. 1):48-55.
18. Keubler LM, Buettner M, Häger C, Bleich A. A Multihit Model: Colitis Lessons from the Interleukin-10-deficient Mouse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1967-75.

19. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):637-47.
20. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1114-22.
21. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2092-8.
22. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology.* 2021;161(1):47-65.
23. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8(10):1179-207.
24. Máire A, Conrad JRR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatric Clinics of North America.* 2017;64(Issue3):577-91.
25. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSeVD. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn 2021 [Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004l\\_S3\\_Morbus\\_Crohn\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2022-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2022-04.pdf)].
26. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806.
27. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1-7.
28. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(8):121-7.
29. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2005;41(1):1-7.
30. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2162-8.
31. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.e3.
32. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2018;67(2):257-91.

33. Diamanti A, Colistro F, Basso MS, Papadatou B, Francalanci P, Bracci F, et al. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1229-35.
34. Ho SSC, Ross M, Keenan JI, Day AS. Fecal Calprotectin in Combination With Standard Blood Tests in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Front Pediatr*. 2020;8:609279.
35. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSeVD. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa 2021 [Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0091\\_S3\\_Colitis-ulcerosa\\_2023-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0091_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf)].
36. Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(5):590-6.
37. Nagy E, Sorantin E. Radiologische Diagnostik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020;168(4):323-31.
38. Pallotta N, Civitelli F, Di Nardo G, Vincoli G, Aloï M, Viola F, et al. Small Intestine Contrast Ultrasonography in Pediatric Crohn's Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(3):778-84.e1.
39. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, Baldwin-Cleland R, Bloom S, Gupta A, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(8):548-58.
40. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):55-62.
41. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and Validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1991;12(4):439.
42. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32.
43. Eszter Müller K, Laszlo Lakatos P, Papp M, Veres G. Incidence and paris classification of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:904307.
44. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-21.
45. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis—An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(2):292-310.

46. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(2):186-92.
47. Regan BP, Bousvaros A. Pediatric Ulcerative Colitis: A Practical Guide to Management. *Pediatric Drugs.* 2014;16(3):189-98.
48. Däbritz J. Besonderheiten der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2020;168(4):344-51.
49. Samson CM, Escher JC. 2021 Corticosteroids. In: Mamula P, Kelsen JR, Grossman AB, Baldassano RN, Markowitz JE, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 385-90.
50. van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;15(2):171-94.
51. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8(1):1-4.
52. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(6):744-53.
53. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Doré J, et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(7):846-55.
54. Penagini F, Dilillo D, Borsani B, Cococcioni L, Galli E, Bedogni G, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: From Etiology to Treatment. A Systematic Review. *Nutrients.* 2016;8(6).
55. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(2):33-42.
56. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut.* 2006;55(3):356-61.
57. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2021;13(2).
58. Kannengiesser K, Kucharzik T. Leitliniengerechte Therapie der Colitis ulcerosa - Update. *Gastro-News.* 2020;7(6):30-9.
59. Krupoves A, Mack DR, Seidman EG, Deslandres C, Bucionis V, Amre DK. Immediate and long-term outcomes of corticosteroid therapy in pediatric crohn's disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2010;17(4):954-62.
60. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(1):47-54.

61. Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):248-52.
62. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):Cd000543.
63. Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Iburguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarek M, et al. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):767-72.
64. Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, et al. Once- Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):527-33.
65. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):661-73.
66. Levine A, Kori M, Kierkus J, Sigall Boneh R, Sladek M, Escher JC, et al. Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease : a randomised controlled trial. *Gut.* 2019;68(2):239-47.
67. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6.
68. Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, van Pieterse M, de Meij T, Groeneweg M, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut.* 2022;71(1):34-42.
69. Fatima R, Bittar K, Aziz M. *Infliximab.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
70. Gurram B, Patel AS. Recent advances in understanding and managing pediatric inflammatory bowel disease. *F1000Res.* 2019;8.
71. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Jr., Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012;143(2):365-74.e2.
72. Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Ledder O, Cohen S, Lekar M, Turner D, et al. STEP-CD study: ustekinumab use in paediatric Crohn's disease—a multicentre retrospective study from paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *European Journal of Pediatrics.* 2024;183(8):3253-62.
73. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol.* 2008;46(9):874-5.
74. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics.* 2022;151(1).

75. Lang U, Melter. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. SpringerMedizin 2018.
76. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
77. Claßen M. Was ist bei der pädiatrischen CED-Therapie anders als bei Erwachsenen? *Gastro-News*. 2023;10(2):38-43.
78. Day AS, Gulati AS, Patel N, Boyle B, Park KT, Saeed SA. The Role of Combination Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):361-8.
79. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2135-41.
80. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2804-12; quiz 3, 13.
81. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(8).
82. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):12-8.
83. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4).
84. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119(4):895-902.
85. van Hove K, Vermeire S. Thiopurines in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Current and Future Place. *Pediatric Drugs*. 2020;22(5):449-61.
86. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):1040-8.
87. Warner B, Johnston E, Arenas-Hernandez M, Marinaki A, Irving P, Sanderson J. A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9(1):10-5.
88. Kolho KL. Therapeutic Drug Monitoring and Outcome of Infliximab Therapy in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2020;8:623689.
89. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10).

90. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39(3):632-53.
91. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):687-708.
92. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):93-108.
93. Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, Hardy DM, Fairclough D, Bousvaros A, et al. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(10):1290-8.
94. Fetter K, Weigel M, Ott B, Fritzenwanker M, Stricker S, de Laffolie J, et al. The microbiome landscape in pediatric Crohn's disease and therapeutic implications. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2247019.
95. Wang H, Cui B, Li Q, Ding X, Li P, Zhang T, et al. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. *Adv Ther*. 2018;35(11):1935-44.
96. Vieujean S, Loly J-P, Boutaffala L, Meunier P, Reenaers C, Briquet A, et al. Mesenchymal Stem Cell Injection in Crohn's Disease Strictures: A Phase I–II Clinical Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;16(3):506-10.
97. Beşer Ö, Kutlu T, Çokuğraş F, Erkan T. Long-Term Follow-Up of Children with Inflammatory Bowel Disease: Evaluation of 53 Cases. *Güncel Pediatri*. 2015;13:81-8.