

Diplomarbeit

**Gegenüberstellung der Wirkung von Infliximab und
Azathioprin bei pädiatrischem Morbus Crohn**

eingereicht von

Lukas Pehmer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann

Dr. med. univ. Thomas Bärnthaler, PhD

Graz, am 17.10.2022

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.

Graz, am 17.10.22

Lukas Pehmer eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. Akos Heinemann für seine Unterstützung bedanken, der mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit mit seiner Expertise zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. univ. Thomas Bärnthaler, PhD. für seine Unterstützung bedanken.

Meiner Familie sowie meinen Freunden gebührt ebenfalls großer Dank für ihre tatkräftige Unterstützung über meine gesamte Studienzeit hinweg.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	II
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungen und deren Erklärung	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract.....	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ätiopathogenese	2
1.3.1 Genetik.....	2
1.3.2 Umweltfaktoren	2
1.3.3 Immunologie.....	3
1.4 Klinik und Symptomatik.....	4
1.4.1 Besonderheiten des pädiatrischen Morbus Crohn	5
1.4.2 Komplikationen.....	6
1.5 Diagnostik.....	7
1.5.1 Anamnese und klinische Untersuchungen.....	7
1.5.2 Labordiagnostik.....	8
1.5.3 Endoskopie	8
1.5.4 Sonographie.....	9
1.5.5 Erweiterte Bildgebung	9
1.5.6 Differentialdiagnostik.....	9
1.5.7 Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa	10
1.5.8 Klassifikation	13
1.6 Therapie	17
1.6.1 Ernährungstherapie.....	20
1.6.2 Steroide.....	20
1.6.3 Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper	21
1.6.4 Thiopurine	22
1.6.5 Methotrexat	22
1.6.6 Antibiotika.....	23
1.6.7 Aminosalizylate	24
1.6.8 Interleukin Inhibitor.....	24
1.6.9 Operative Therapie	24

1.7	Prognose	25
1.8	Fragestellung.....	25
2	Material und Methoden	27
2.1	Literatur- und Studienrecherche.....	27
2.1.1	Einschlusskriterien	27
2.1.2	Ausschlusskriterien	28
2.2	Darstellung der Studiensuche mit Ergebnissen	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Studien zu Azathioprin	29
3.1.1	Jongsma et al. (2020)	31
3.1.2	Kierkuś et al. (2015).....	32
3.1.3	Giugliano et al. 2018	34
3.1.4	Kang et al. (2016).....	35
3.1.5	Walters et al. (2014).....	37
3.1.6	Jeong et al. (2022).....	38
3.2	Studien zu Infliximab	39
3.2.1	Tajiri et al. (2018).....	40
3.2.2	DeBoer et al. (2018).....	41
3.2.3	Griffin et al. (2015)	43
3.2.4	Olbjørn et al. (2014)	44
3.2.5	Kierkus et al. (2012).....	45
3.2.6	Szabó et al. (2014).....	46
3.2.7	Hyams et al. (2007).....	46
3.2.1	Tiemi, Komati and Sdepanian (2010).....	48
3.3	Evidenz und Signifikanzniveau der inkludierten Studien.....	49
3.4	Infliximab und Azathioprin in der Induktionsphase	50
3.5	Azathioprin und Infliximab in der Erhaltungsphase	54
4	Diskussion	60
4.1	Induktionsphase	60
4.2	Erhaltungsphase	63
4.3	Limitationen	68
5	Fazit	70
	Literaturverzeichnis.....	72

Abkürzungen und deren Erklärung

AZA	Azathioprin
IFX	Infliximab
MTX	Methotrexat
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
CDAI	Clinical Disease Activity Index
wPCDAI	weighted PCDAI
SES-CD	Simple endoscopic score for crohn's disease
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
EEN	Exklusive enterale Nahrung
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ECCO	Europäische Crohn's und Colitis Organisation
RCT	Randomized Controlled Trial
CRP	C-reaktive Protein
5-ASA	5-Aminosalicylat-Wirkstoffe
ADA	Adalimumab
IQR	Interquartilsabstand
6-MP	6-Mercaptopurin
TNF- α -Blocker	Tumornekrosefaktor-alpha-Blocker
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern.....	11
Abbildung 2: Algorithmus zur medizinischen Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn	19
Abbildung 3: Flussdiagramm zu Azathioprin in PubMed	30
Abbildung 4: Flussdiagramm zu Infliximab in PubMed	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Weitere Symptome von Morbus Crohn bei Kindern.....	5
Tabelle 2: Laborwerte der initialen Labordiagnostik	8
Tabelle 3: Klinische Merkmale von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa	12
Tabelle 4: Paris Klassifikation.....	14
Tabelle 5: Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)	15
Tabelle 6: Prädiktoren für ein schlechtes Ergebnis bei Morbus Crohn in der Pädiatrie und Vorschläge für eine Induktionstherapie.....	18
Tabelle 7: Nebenwirkungen Thiopurine	22
Tabelle 8: Nebenwirkungen Methotrexat	23
Tabelle 9: PICOS & analysierte Daten, Jongasma et al. (2020).....	32
Tabelle 10: PICOS & analysierte Daten, Kierkuś et al. (2015)	33
Tabelle 11: PICOS & analysierte Daten, Giugliano et al. (2018).....	35
Tabelle 12: PICOS & analysierte Daten, Kang et al. (2016).....	36
Tabelle 13: PICOS & analysierte Daten, Walters et al. (2014).....	38
Tabelle 14: PICOS & analysierte Daten, Jeong et al. (2022)	39
Tabelle 15: PICOS & analysierte Daten, Tajiri et al. (2018)	41
Tabelle 16: PICOS & analysierte Daten, DeBoer et al. (2018).....	42
Tabelle 17: PICOS & analysierte Daten, Griffin et al. (2015).....	43
Tabelle 18: PICOS & analysierte Daten, Olbjørn et al. (2014)	45
Tabelle 19: PICOS & analysierte Daten, Kierkus et al. (2012)	45
Tabelle 20: PICOS & analysierte Daten, Szabó et al. (2014).....	46
Tabelle 21: PICOS & analysierte Daten, Hyams et al. (2007).....	48
Tabelle 22: PICOS & analysierte Daten, Tiemi, Komati and Sdepanian (2010).....	49
Tabelle 23: Evidenz und Signifikanz bei Studien zu Azathioprin	49
Tabelle 24: Evidenz und Signifikanz bei Studien zu Infliximab	50
Tabelle 25: Vergleich der Induktionsphase.....	53
Tabelle 26: Vergleich der Erhaltungsphase.....	59

Zusammenfassung

Einleitung: Seit 1990 nimmt die Zahl der an Morbus Crohn Erkrankten weltweit stetig zu. Die höchste Inzidenz wird zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr verzeichnet. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung sowie von der jeweiligen Behandlungsphase bieten sich verschiedene Therapieansätze an. Mögliche medikamentöse Maßnahmen liegen in der Anwendung des Tumornekrosefaktors- α -Blocker Infliximab und des Immunmodulators Azathioprin. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der bestehenden Studienlage dieser beiden Medikamente bezüglich des Einsatzes bei pädiatrischem Morbus Crohn.

Methoden: Die vorliegende Arbeit wurde in Form einer systematischen Literaturliteraturarbeit erstellt. Mittels der medizinischen Datenbank PubMed erfolgte eine Studiensuche unter Einhaltung festgelegter Einschlusskriterien („Randomised-Controlled-Trial“, „Clinical-Controlled-Trial“, „Observational studies“, „Morbus Crohn“, „Publikationszeitraum: 2007/01/01-2022/08/19“, „Alter der teilnehmenden Patient*innen < 21“) und Ausschlusskriterien („Publikationszeitraum vor 2007 bzw. nach 2022/08/19“, „Fehlende Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa“, „PCDAI-Wert nach Induktionsphase bzw. Erhaltungsphase nicht auswertbar“) mit den Suchbegriffen „crohn disease“, „infliximab“, „azathioprine“, „child“ und „pediatrics“. Zur weiteren Analyse wurden die erreichten Remissionsraten und PCDAI-Scores für die Induktions- als auch Erhaltungsphase erhoben und gegenübergestellt sowie in Verbindung mit den derzeit gültigen Behandlungsrichtlinien diskutiert.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 14 Studien analysiert werden, sechs für Azathioprin, sowie acht für Infliximab. Für die Anwendung von Azathioprin als Monotherapie, eingesetzt in der Induktionsphase, konnten keine Ergebnisse gefunden werden. Ein Einsatz in der Erhaltungstherapie, sowohl in Form einer Mono- als auch Kombinationstherapie, zeigt sich hingegen als effektiv. Eine Kombinationstherapie mit Infliximab und Azathioprin, als Behandlung in der Induktion und Erhaltung der Remission von moderatem bis schwerem Morbus Crohn, erweist sich ebenso als effektiv. Dasselbe konnte auch für eine Monotherapie mit Infliximab, bezogen auf Erhaltung und Induktion, festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Für die Anwendung von Azathioprin lassen sich auf Basis der erhobenen Studien keine Aussagen betreffend der Induktionsphase ableiten. Hingegen kann der Einsatz von Azathioprin für die Erhaltungsphase einen alternativen Therapieweg bieten. Neue Ergebnisse zeigen sich in Kombination mit Infliximab bei Einleitung der Remission. Da ein Teil der pädiatrischen Leitlinien für Kinder und Jugendliche nach wie vor aus Behandlungsergebnissen Erwachsener hergeleitet werden muss, bedarf es zukünftig weiterer, multizentrisch prospektiver Vergleichsstudien.

Schlagwörter: Morbus Crohn, Pädiatrie, Azathioprin, Infliximab

Abstract

Introduction: Since 1990 the number of people suffering from Crohn's disease has been steadily increasing worldwide. The highest incidence is recorded between the ages of 15 and 30. Depending on the severity of the disease as well as the respective treatment phase, different treatment approaches are available. Possible medicinal measures include the use of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab and the immune modulator azathioprine. This diploma thesis deals with the existing knowledge on these two drugs regarding the use in pediatric Crohn's disease.

Methods: This work was created as a systematic literature study. The medical database PubMed was used to search for studies in compliance with specified inclusion criteria ("Randomised-Controlled-Trial", "Clinical-Controlled-Trial", "Observational studies", "Crohn's disease", "Publication period: 2007/01/01-2022/08/19", "Age of the participating patients* < 21") and exclusion criteria ("Publication period before 2007 and after 2022/08/19", "No differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis", "PCDAI value after the induction phase or maintenance phase cannot be evaluated") with the Search terms "Crohn disease", "infliximab", "azathioprine", "child" and "pediatrics". For further analysis, the achieved remission rates and PCDAI scores for the induction and maintenance phase were collected and compared and discussed in the context of current treatment guidelines.

Results: A total of 14 studies could be analyzed, six for azathioprine, and eight for infliximab. No results could be found for the use of azathioprine as monotherapy, used in the induction phase. However, azathioprine in maintenance therapy, both in the form of monotherapy and combination therapy, has proven to be effective. A combination therapy with infliximab and azathioprine, as a treatment in the induction and maintenance of remission of moderate to severe Crohn's disease, also proved to be effective. The same could also be observed for monotherapy with infliximab in relation to maintenance and induction.

Conclusion: For the use of azathioprine, no statements regarding the induction phase can be made on the basis of published studies. On the other hand, its use for the maintenance phase can offer an alternative therapy path. New results indicate that it is also effective in combination with infliximab in the induction of remission. Since part of the pediatric guidelines for children and adolescents still have to be derived from treatment outcomes in adults, further multicentric prospective controlled studies will be required in the future.

Key words: Crohn's disease, Pediatrics, Azathioprine, Infliximab

1 Einleitung

Morbus Crohn, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, wurde erstmals Anfang des 19. Jahrhunderts durch den Namensgeber, Dr. Burill B. Crohn, erforscht und näher beschrieben. Schon damals weist dieser auf die besonderen Komplikationen hin, die ein Verlauf im Kindes- und Jugendalter in Form von Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen mit sich ziehen kann (1). Inzwischen werden zehn Prozent aller Crohn-Erkrankungen bereits vor dem 18. Lebensjahr diagnostiziert, wobei sich in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Inzidenz, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen feststellen lässt (2).

1.1 Definition

Die ersten klinischen Symptome des Morbus Crohn treten bei 30 % der Betroffenen vor dem 20. Lebensjahr auf. Pathognomonisch für Morbus Crohn ist ein segmentales, diskontinuierliches Auftreten transmuraler Entzündungen, die den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen können, mit Abschnitten im Darm ohne Nachweis eines Krankheitsbefalls, den sogenannten "skip areas of involvement". Am häufigsten treten diese chronisch rezidivierenden Entzündungen im Bereich des Ileums und des proximalen Kolons auf (3–5).

1.2 Epidemiologie

Seit 1990 nimmt die weltweite Anzahl der an Morbus Crohn erkrankten Personen stetig zu. Ergebnisse verschiedener Studien zeigen allerdings, dass die Inzidenz in einigen Ländern steigt, diese Entwicklungen jedoch nicht global gleich verteilt zu beobachten sind. Erklärbar ist dies unter anderem durch unzureichend vorliegende Daten zur Prävalenz und Inzidenz in einigen afrikanischen und asiatischen Ländern (6). Die höchste Inzidenz scheint bei Personen im jungen Alter, zwischen 15 und 30 Jahren, aufzutreten. Ein zweiter Inzidenzgipfel dürfte im Alter zwischen 50 und 80 Jahren liegen (7, 8). Betrachtet man die letzten 50 Jahre, lässt sich in ganz Europa eine starke Zunahme der Inzidenz des pädiatrischen Morbus Crohn beobachten. Aktuell liegt diese inzwischen bei neun bis zehn Fällen pro 100 000 Einwohner. Bei Kindern kommt es mit zunehmendem Alter zum Anstieg der Inzidenz. Dieser ist innerhalb Europas in allen Gesellschaftsschichten zu beobachten und unter anderem auf westliche Ernährungsgewohnheiten und weitere Umweltfaktoren wie Zigarettenrauchen, orale Kontrazeptiva wie auch auf die Häufigkeit durchgeführter Appendektomien zurückzuführen. Eine Veränderung genetischer Einflussfaktoren kann im selben Zeitraum nicht beobachtet werden (9).

In Europa wird zudem ein Nord-Süd-Gefälle festgestellt, welches sich möglicherweise auf die Exposition mit Sonnenlicht zurückführen lässt (10). Zu den besonders von der Inzidenzzunahme betroffenen Ländern zählen Schweden, Dänemark, Ungarn, die Tschechische Republik, Wales und Irland, außerhalb Europas zeigen sich ähnliche Entwicklungen in Nordamerika und Australasien (9).

1.3 Ätiopathogenese

Weder können die Ätiologie noch die zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen, die die Entstehung von Morbus Crohn bedingen, bis heute eindeutig erklärt werden. Jedoch geht man derzeit von einem multifaktoriellen Krankheitsmodell, bestehend aus genetischen Faktoren, mikrobiellen Einflüssen wie virale oder bakterielle Infektionen, diversen Umweltfaktoren und immunologischen Faktoren aus, dass die Entstehung von Morbus Crohn, dessen Inzidenz in den letzten 60 Jahren deutlich zunahm, begünstigt (11–14).

Diese ist charakterisiert durch eine Dysbalance der proinflammatorischen und antiinflammatorischen Faktoren, die in Folge zu sich wiederholenden Entzündungsschüben führt (11, 12).

1.3.1 Genetik

Über 200 verschiedene Gene, verantwortlich für unterschiedliche Funktionen des Immunsystems wie Autophagie, adaptive Immunität oder Epithelfunktion, haben möglicherweise Einfluss auf den Entstehungsprozess von Morbus Crohn (12, 15).

Bei Verwandten ersten Grades steigt das Risiko auf das 10–35fache, dennoch ist eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades nur bei 10–25 % der Patient*innen zu finden (3, 15).

Der sich auf dem Chromosom 16 befindende Genlocus IBD1 mit dem Gen caspase activation and recruitment domain 15 (CARD 15) wird häufig mit dem Auftreten einer Crohn-Erkrankung in Zusammenhang gebracht. CARD 15 spielt eine entscheidende Rolle bei der Antigenexposition im Darm. Bei Personen mit einer CARD15-Variante ist die Makrophagenaktivierung durch den Entzündungsvermittler NFκB (»nucleotide binding factor κB«) reduziert (3).

1.3.2 Umweltfaktoren

Es wird vermutet, dass verschiedene Umweltfaktoren Auswirkungen auf die Entstehung und Exazerbation bei bereits bestehendem Morbus Crohn haben (16). Unter anderem dürfte Rauchen die Entstehung begünstigen, sowie die Prognose und die Häufigkeit chirurgischer Interventionen negativ beeinflussen. Ein hierbei erwähnenswerter Aspekt ist,

dass sich der Nikotinkonsum hingegen als protektiver Faktor bei der Entwicklung von Colitis Ulcerosa zeigt (3, 17).

Nachfolgend finden sich weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Morbus Crohn:

- Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Gastrointestinale Infektionen
- Antibiotika, bzw. die frühe Exposition
- Darminfektionen durch Salmonellen oder Campylobacter
- Hormonersatztherapie und orale Verhütungsmittel bei Frauen
- Blinddarmoperation
- Ernährung mit einem hohen Anteil an Zucker, Omega-6-Fettsäuren, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Gesamtfett, Öl und Fleisch
(15, 16, 18–24)

1.3.3 Immunologie

Die Ätiologie wie auch die Pathogenese dieser Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden in einem Zusammentreffen verschiedener Faktoren vermutet, die bis dato noch nicht ausreichend geklärt sind (25).

Die in den letzten Jahrzehnten auffallend zunehmende Inzidenzrate für den Ausbruch von Morbus Crohn lassen somit die Genetik als Prädispositionsfaktor vermuten, diese dürfte aber durch Umweltfaktoren und Lebensstil maßgeblich beeinflusst werden (26).

Weiters wird, wie die Deutsche Morbus Crohn Vereinigung (DCCV e.V.) (27) mit Bezug auf einen Forschungsbericht aus 2011 angibt, das Erklärungsmodell einer klassischen Autoimmunerkrankung, bei der das körpereigene Abwehrsystem die Darmschleimhaut selbst angreift, als Entstehungsursache von Morbus Crohn verworfen. Vielmehr geht man nun davon aus, dass der Auslöser der Entzündungen als eine inadäquate, überschießende Immunantwort auf Bakterien und andere pathogene Antigenstrukturen interpretiert werden muss (3).

1.3.3.1 Intestinales Immunsystem bei intakter Immunologie

Mit seinem Aufbau aus einer epithelialen Barriere, einem zollähnlich funktionierendem Antigen-Erkennungsmechanismus, wie z.B. den Toll-like Rezeptoren (TLR), den lymphoiden sowie nicht-lymphoiden Immunzellen und der humoralen Immunabwehr stellt das intestinale Immunsystem einen bedeutenden Part für das Abwehrsystem des menschlichen Organismus dar. Somit bilden die Darmschleimhaut bzw. Mukosa sowie die Darmflora bzw. das Mikrobiom eine körpereigene Barriere gegen Krankheitserreger und andere Noxen. Hierbei sind die Mechanismen der T-Lymphozyten primär für die zelluläre Immunantwort ausschlaggebend, B-Lymphozyten hingegen fungieren durch die

Differenzierung zu Plasmazellen und der Bildung von IgA als humorale Immunantwort, indem sie IgA an die Mukosa abgeben. Über unspezifische Zellen des Darmepithels findet die Regulation der Immunabwehr über ein Abschalten der mukosalen T-Zellen statt, solange keine Entzündungen erkannt werden (4).

Diese als Treg-Zellen bezeichneten undifferenzierten T-Zellen sind daher für ein stabiles, intestinales Immunsystem mit ausschlaggebend, indem sie überschießende Reaktionen des eigenen Immunsystems unterbinden (28). Mit Hilfe von dendritischen und anderen antigenpräsentierenden Zellen werden nicht aktivierte, also naive T-Zellen in Effektor-T-Zellen als Th1, Th2, Th17 und regulatorische T-Zellen als Tr und Th3 umgewandelt, sowie die Bildung von anderen sekundären Effektorzellen wie den natürlichen Killerzellen, Granulozyten und Mastzellen etc. gesteuert. Um dieses körpereigene Immunsystem auszubalancieren und zu kontrollieren, bedarf es eines komplexen Regulationsmechanismus aus Zytokinen (29, 30)

1.3.3.2 Intestinales Immunsystem bei Morbus Crohn

Kommt es zu einer Störung dieses regulativen Netzwerks, werden Kommensale von dendritischen Zellen als schädigendes Antigen eingestuft. Dies führt zur Aktivierung von B-Zellen und Umwandlung naiver T-Zellen in Effektorzellen. Dabei findet sich bei Morbus Crohn vorwiegend eine Differenzierung zu Th1-Zellen, die bevorzugt zur Bildung von Interferonen und Tumornekrosefaktoren (Gamma-Interferon und Interleukin 12+) führen. Unabhängig von diesem Antigen-System dürften auch natürliche Killerzellen eingeschaltet werden, die durch die Freisetzung von Zytokinen zur weiteren Gewebszerstörung beitragen. In Folge kommt es zur Leukozyten-Ausschüttung der in der Schleimhaut befindlichen Gefäße, die den Kreislauf des Entzündungsprozesses weiter ankurbeln (29). Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen Zusammenhänge zwischen dem auch bei diversen Krebserkrankungen vermehrten Auftreten des Onkogens Bcl-3 im intestinalen System und der Dysfunktion der oben beschriebenen Treg-Zellen. Diese Erkenntnisse könnte neuere Ansätze für die Behandlung von Morbus Crohn mit sich bringen (28).

1.4 Klinik und Symptomatik

Pathognomonisch typisch für Morbus Crohn ist das Auftreten entzündlicher Läsionen vom oralen bis zum analen Bereich. Dies gilt als ein wichtiges, klinisches Merkmal, denn im Gegensatz zu Colitis Ulcerosa kommt es bei dieser chronischen Form der Darmerkrankung zu Entzündungen im gesamten Gastrointestinaltrakt. Je nach Lokalisation kann die in Erscheinung tretende, klinische Symptomatik stark variieren. Prädilektionsstellen sind das terminale Ileum und der Dickdarm. Unterschieden wird zwischen entzündlicher, penetrierender, strikturierender oder kombinierter Form (31).

Patient*innen mit der Diagnose Morbus Crohn leiden häufig unter einem typischen Krankheitsbild, welches mit Bauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust einhergeht. Die auftretenden Symptome bei Kindern entsprechen hingegen nicht der klassischen Klinik. Diese zeigt sich oftmals in einer Wachstumsretardierung oder Pubertätsverzögerung. Weitere Symptome, wie in Tabelle 1 gelistet, können sowohl intestinal, extraintestinal lokalisiert sein oder auch in Form von allgemeinen Symptomen in Erscheinung treten, welche nicht sofort mit der ursächlichen Erkrankung assoziiert werden.

Tabelle 1: Weitere Symptome von Morbus Crohn bei Kindern

Weitere intestinale Symptome	
Vorherrschende perianale Erkrankung (Perianale Fisteln, Fissuren, Abszesse)	Tenesmus
Lose Stühle	Gelegentliches/sichtbares Blut im Stuhl
Druckempfindlichkeit des Abdomens	Blutige Diarrhöe
Unterleibsschmerzen	Widerstände im Bauchraum
Allgemeine Symptome	
Fieber	Müdigkeit
Vorherrschendes Wachstumsversagen	Blasse Haut und Schleimhäute
Entwicklungsverzögerung	Anämie
Extraintestinale Manifestation	
Arthritis	Pyoderma gangrenosum
Bauchspeicheldrüsenentzündung	Anorexie, vorwiegender Gewichtsverlust
Aphthöse Stomatitis	Erythema nodosum
Skleritis, Episkleritis	Arthritis, Arthropathie
Primär sklerosierende Cholangitis	Gallensteine
Autoimmun-Hepatitis	Venöse Thromboembolie
Nephrolithiasis	Orale Cheilitis
Rezidivierende orale Geschwüre	

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (11, 31–34)

1.4.1 Besonderheiten des pädiatrischen Morbus Crohn

Bei der pädiatrischen Form einer Crohn-Erkrankung findet sich eine gesteigerte Häufigkeit schwerer Erkrankungen, verbunden mit einem erhöhten Krankheitsaktivitätsindex, ein gesteigertes Auftreten akuter Krankheitsphasen sowie postoperative Folgeerscheinungen und die vermehrte Verwendung von Immunsuppressiva. Keine Unterschiede lassen sich

bezüglich der Häufigkeit der Operationsrate, sowie dem operativen Rezidivrisiko oder Strikturen, Perforationen, Fisteln und anderen Komplikationen feststellen. Eines der wesentlichsten Merkmale des pädiatrischen Morbus Crohn ist die verzögerte und verringerte Gewichtszunahme im Verhältnis zu gleichaltrigen Altersgenossen in der Pubertät. Dieser Effekt könnte bei Männern infolge des späteren Zeitpunktes des Pubertätseintritts stärker zu tragen kommen (35).

Trotz des negativen Einflusses der Krankheit auf das Wachstum ist bei rechtzeitiger Diagnosestellung und adäquaten therapeutischen Maßnahmen keine signifikante Abweichung von der prognostizierten Größe zu erwarten (36).

Eine unsichere Studienlage bezüglich der Beeinflussung des Wachstums besteht hinsichtlich der Therapie mit Kortikosteroiden. Mehrere Studien lassen vermuten, dass hier Zusammenhänge eher in der Schwere der Erkrankung und dem Ausmaß der gastrointestinalen Symptome liegen als in der Einnahme von Steroiden (36–38).

Im Behandlungsschema eines pädiatrischen Morbus Crohn finden sich ebenso leichte Unterschiede, da bei Kindern eine möglichst steroidarme und operationsreduzierte Therapie bevorzugt wird (35).

1.4.2 Komplikationen

Komplikationen entstehen aufgrund der, während der Entzündungsschübe sich bildenden, transmuralen Läsionen, welche im weiteren Verlauf ursächlich für die Bildung von Abszessen und Fisteln sind. Ebendiese können in Folge nach einem längeren Zeitraum von bis zu drei Jahren zur penetrierenden oder strikturierender Form der Crohn-Erkrankung führen (39–41).

Je später die Diagnose Morbus Crohn im Kindesalter getroffen wird, desto höher ist das Entstehungsrisiko von Komplikationen und damit verbunden eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit eines chirurgischen Eingriffs (42–44).

Das Gesamtrisiko an Darmkrebs zu erkranken, ist bei Patient*innen mit der Diagnose Morbus Crohn signifikant erhöht. Ein fördernder Effekt bezüglich eines erhöhten Krebsrisikos dürfte in der Dauer sowie der Region der betroffenen Gebiete der sich wiederholenden Entzündungsschübe liegen (45–47).

Im weiteren Verlauf kann es durch Perforationen zum Auftreten einer lokalisierten Peritonitis, welche sich mit Fieber, Schüttelfrost, Leukozytose, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen im rechten unteren Quadranten präsentiert, führen. Weiters kann es auch zu einem Dünndarmverschluss infolge von Strikturbildung als mögliche spätere Komplikation durch sich wiederholende Entzündungsschübe kommen (48).

Als ernste Nebenerscheinung des pädiatrischen Morbus Crohn gilt das Auftreten von Wachstumsstörungen, welche je nach Studie bei bis zu 30 % der Kinder beobachtet wird (49, 50).

1.5 Diagnostik

Die Erstellung der Diagnose „Morbus Crohn“ sollte laut der europäischen Dachgesellschaft European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) anhand vorliegender Anamnese, des klinischen Bildes, endoskopischer und histologischer Befunde, der Bestimmung von Laborwerten sowie bildgebender Methoden getroffen werden (51, 52).

Die Betreuung der Betroffenen sollte bis zum Ende der Wachstumsphase, wenn möglich in einem dafür spezialisierten Kompetenzzentrum erfolgen, zumindest aber in Zusammenarbeit mit für Kinder spezialisierten Gastroenterolog*innen erfolgen (33, 53).

Eine erste Verdachtsdiagnose kann erst nach Ausschluss einer infektiösen Ursache und nach Betrachtung von Anamnese, Symptomen und auffälligen, basisdiagnostischen Laborwerten gestellt werden (51).

Die endgültige Diagnose sollte anhand der empfohlenen Anwendung der Porto-Kriterien mit einer endoskopischen Untersuchung des gesamten Gastrointestinaltrakts inklusive einer histopathologischen Untersuchung sowie einer Stufenbiopsie als auch einer Magnetresonanz-Enterographie und bzw. oder einer Videokapselendoskopie gestellt werden (52).

1.5.1 Anamnese und klinische Untersuchungen

Bei einem bestehenden Verdacht einer Crohn-Erkrankung ist eine detaillierte Anamnese für das weitere diagnostische Prozedere von großer Bedeutung. Anamnestische Fragen beinhalten Beginn und Charakter der Symptome, Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, eingenommene Medikamente, insbesondere Antibiotika und nicht-steroidale Entzündungshemmer, vorausgegangene Operationen, Impfstatus und Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, familiäre Vorbelastung sowie durchgemachte, gastrointestinale Infektionen (51, 54, 55). Bei positiver Familienanamnese ist eine mögliche Diagnose „Morbus Crohn“ deutlich wahrscheinlicher, und zwar mit einem bis zu zehnfach erhöhten, relativen Risiko bei Verwandten ersten Grades (51, 56).

Die allgemeinen körperlichen Untersuchungen setzen sich aus der Erhebung von Pulsfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, Druckempfindlichkeit oder Aufblähung des Bauches, tastbaren Resistenzen, Inspektion des Dammes und des Mundes, einer digitalen rektalen Untersuchung sowie der Messung des Body-Mass-Index zusammen. Das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen ist ebenfalls zu erheben (51, 56, 55).

1.5.2 Labordiagnostik

Zu den weiteren Beurteilungen und Entscheidungsfindungen hinsichtlich der Notwendigkeit invasiver Untersuchungen wird empfohlen, primär auf die Labordiagnostik, bestehend aus Blut- und Stuhldiagnostik, zurückzugreifen (57).

Für die initial durchzuführende Labordiagnostik ist die Bestimmung der in Tabelle 2 aufgelisteten Laborwerte von Bedeutung (51):

Tabelle 2: Laborwerte der initialen Labordiagnostik

Großes Blutbild	Entzündungsstatus
Eisenhaushalt	Nierenfunktion
Transaminasen	Cholestaseparameter
Leberfunktionstests	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (51)

Genauer zu beachtende Laborwerte stellen ein erhöhtes fäkales Calprotectin, ein C-reaktives Protein (CRP), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), fäkales Lactoferrin und erniedrigte Albuminwerte sowie das mittlere korpuskuläre Volumen, die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) dar (58, 59).

Eine erweiterte Stuhluntersuchung zur Differenzierung infektiöser Colitiden sollte die Bestimmung von *Campylobacter* spp, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* zum Ausschluss einer *Clostridium*-Infektion und bei auffälliger Reiseanamnese landestypischer Erreger umfassen (51, 57).

Häufig zeigt sich eine subklinische Anämie, welche mit der Veränderung der oben genannte Entzündungswerte korreliert, nicht jedoch mit dem Morbus Crohn-Aktivitätsindex (60).

In Kombination mit klinischen Symptomen erleichtert dies das Treffen der Verdachtsdiagnose „Morbus Crohn“ und ermöglicht somit die Einleitung von invasiven Untersuchungen (61).

1.5.3 Endoskopie

Eine endoskopische Untersuchung wird zur Diagnosefindung bei Verdacht einer pädiatrischen, chronisch entzündlichen Darmerkrankung empfohlen. Hierbei sollte eine Gastroskopie und eine Koloskopie durchgeführt werden. Des Weiteren ermöglicht die Endoskopie eine objektivere Einschätzung des Krankheitsausmaßes, eine bessere Einschätzung des Therapieerfolgs und damit einhergehend eine gezieltere, therapeutische Entscheidung. Im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung sollte das makroskopische

Erscheinungsbild dokumentiert sowie Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen werden (62).

Ein sich rasch weiterentwickelnder Zweig der Endoskopie ist die Videokapselendoskopie, welche sich als zunehmend sicherer und sensitiver als herkömmliche radiologische und endoskopische Methoden präsentiert. Dennoch kann sie die derzeitigen diagnostischen Standardverfahren nicht ersetzen (57, 63).

1.5.4 Sonographie

Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung stellen sonographische Untersuchungen dar. Der Vorteil einer Ultraschalluntersuchung ist im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren kostengünstig, nicht invasiv, rasch zugänglich und ermöglicht die Darstellung von Verdickungen der Darmwand, Hyperämie im Farbdoppler-Ultraschall sowie Abszessen, Fisteln oder Stenosen (64).

1.5.5 Erweiterte Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie findet zur Differenzierung der Erkrankung in den letzten Jahren immer mehr Anwendung. Dabei wird der mehrfache Einsatz der Computertomographie aufgrund der hohen Strahlendosis im Kindesalter nicht empfohlen. Im Gegensatz dazu empfiehlt sich eine ergänzende Magnetresonanztomographieuntersuchung bzw. Magnetresonanz-Enterographie zur Feststellung von etwaigen Krankheitskomplikationen wie Fisteln und Abszessen, Rezidiven oder einer präziseren Beurteilung der von Entzündung betroffenen Darmabschnitte (65).

1.5.6 Differentialdiagnostik

Bevor schlussendlich „Morbus Crohn“ als eindeutige Diagnose getroffen wird, sollten etwaige Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.

Bei Säuglingen kann eine kuhmilchinduzierte Kolitis Auslöser einer ähnlichen Klinik sein. Ebenso sollte die durch den Erreger *Clostridium difficile* infektiöse Kolitis abgeklärt werden. Eine Kolitis kann auch als choleretische Kolitis, mikroskopische Kolitis, kollagenöse Kolitis, Strahlenkolitis und ischämische Kolitis auftreten (36).

Als weitere mögliche Differentialdiagnosen gelten Enterokolitiden, ausgelöst durch Erreger wie *Campylobacter* spp., Yersinien, enterohämorrhagische *Escherichia coli* spp., Salmonellen, Shigellen, Amöben, Lamblien, Zytomegalievirus, Herpes-simplex-Viren oder Kryptosporidien. Die eosinophile Gastroenteropathie, eine allergische Erkrankung, zeigt ebenso eine ähnliche Klinik.

Immunologische Erkrankungen wie die Zöliakie, die septische Granulomatose, die juvenile idiopathische Arthritis, M. Still, M. Behçet und das hämolytisch-urämische Syndrom müssen ebenso ausgeschlossen werden. Als psychiatrische Erkrankung kann auch eine Anorexia nervosa ursächlich hinter dieser Symptomatik liegen (3).

1.5.7 Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Trotz innovativen diagnostischen Möglichkeiten ist eine eindeutige Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa nicht immer möglich und führt daher in 10–20 % zu einer Diagnosefehlstellung (13). Für eine möglichst genaue Befundung hat sich eine Kombination aus Anamnese, körperlicher und labordiagnostischer Untersuchung, eine Ösophagogastroduodenoskopie sowie eine Ileokoloskopie für die Darstellung der Histologie und als bildgebendes Verfahren etabliert. Des Weiteren ist auch der Ausschluss einer infektiösen Kolitis für die Diagnosestellung von Bedeutung. Für eine bestmögliche Differenzierung zwischen Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn wurde seitens der Nordamerikanischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung ein eigener Algorithmus für die Diagnosestellung entwickelt (siehe Abbildung 1) (66).

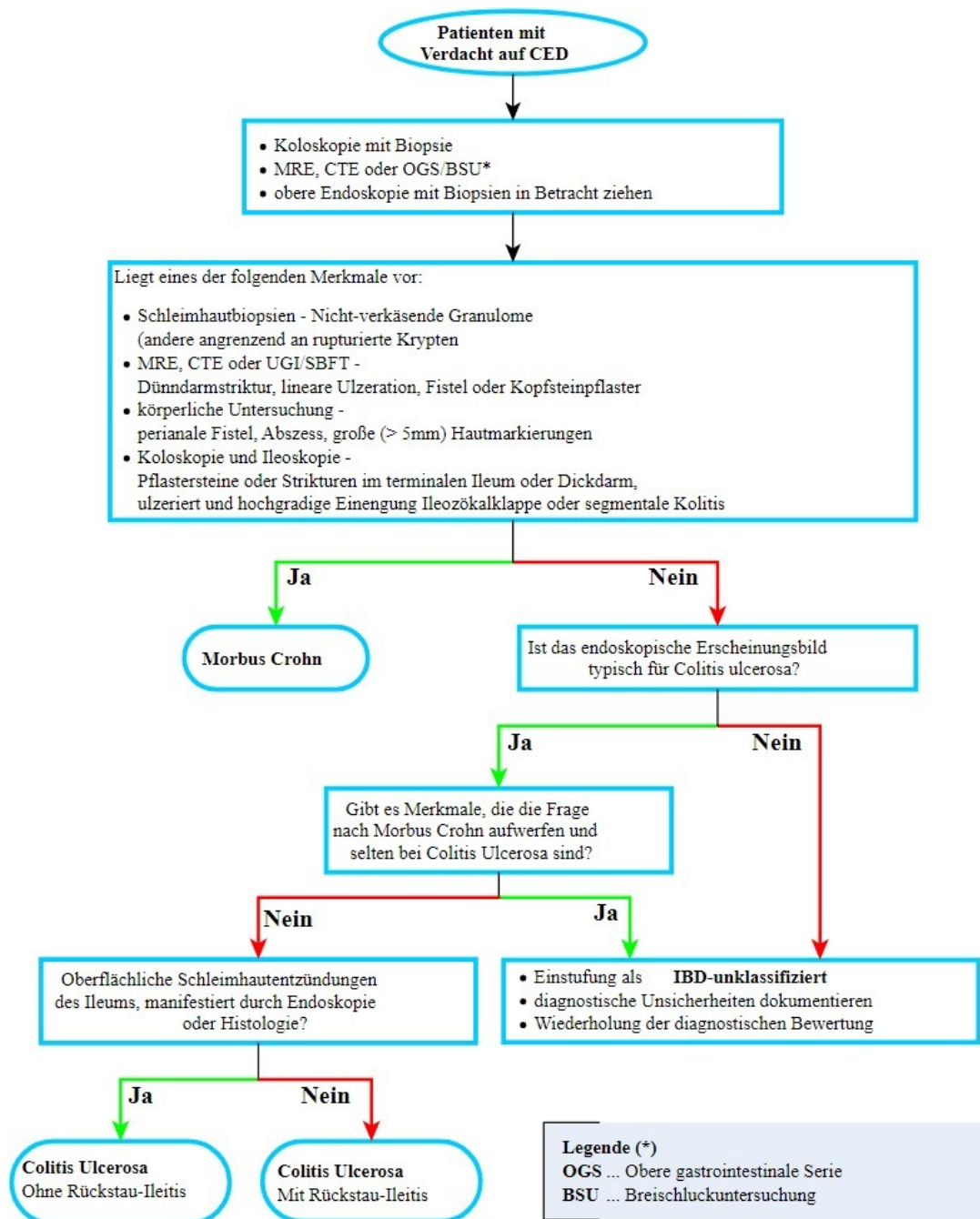


Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (57)

Hinweise für den Verdacht einer Colitis Ulcerosa zeigen sich anhand einer kontinuierlichen Schleimhautentzündung des Dickdarms mit histologischen Merkmalen, die einerseits in Form einer gestörten Kryptenarchitektur als auch einer fokalen bzw. diffusen basalen Plasmazytose auftreten. Weitere mögliche klinische Merkmale, die zur Unterscheidung

zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa herangezogen werden können, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Klinische Merkmale von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

	Colitis Ulcerosa	Morbus Crohn
Klinische Merkmale		
Hämatochezie	Häufig	Weniger häufig
Ausfluss von Schleim oder Eiter	Häufig	Selten
Dünndarmerkrankung	Nein (außer Rückstau- ileitis)	Ja
Kann den oberen Gastrointestinaltrakt betreffen	Nein	Ja
Abdominaler Tumor	Selten	Manchmal im rechten unteren Quadranten
Extraintestinale Manifestationen	Häufig	Häufig
Dünndarmobstruktion	Selten	Häufig
Kolonobstruktion	Selten	Häufig
Fisteln und perianale Erkrankungen	Nein	Häufig
Biochemische Merkmale		
Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper	Häufig	Weniger häufig
Anti-Saccharomyces cerevisiae- Antikörper	Selten	Häufig
Pathologische Merkmale		
Transmurale Entzündung der Schleimhaut	Nein	Ja
Verzerrte Kryptenarchitektur	Ja	Ja
Kryptitis und Kryptaabszesse	Ja	Ja
Granulome	Nein	Ja
Fissuren und Sprungläsionen	Selten	Häufig

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (57)

In der Pädiatrie können diese phänotypischen Merkmale vom klassischen Erscheinungsbild abweichen, was jedoch nicht zu einer Neueinstufung der Erkrankung Richtung Morbus Crohn führen sollte (52).

Im Gegensatz zur Colitis Ulcerosa zeigen sich bei Morbus Crohn typischerweise diskontinuierliche Läsionen, welche im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten können, hauptsächlich jedoch im Colon oder Ileum zu finden sind. Für die Diagnosestellung ist ein

histologischer Nachweis von Entzündungen im Magen-Darm-Trakt notwendig, wobei der Nachweis von Granulomen wesentlich ist (67).

Weitere typische Merkmale sind Skip-Läsionen, Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt und Entzündungen im Ileum (52).

Bei chronisch inflammatorischen Darmentzündungen ist eine Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa und somit eine eindeutige Diagnosestellung nicht immer möglich. Patient*innen, welche in diese Kategorie fallen werden als unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung- bezeichnet (52, 68).

Einen alternativen Untersuchungsansatz bietet die Anwendung von Antikörpertests, wobei sich auch hier die Möglichkeiten bezüglich Differenzierung als begrenzt erweisen (52, 66). Angewendet werden dabei Tests mit der Suche nach perinukleären, antineutrophilen, zytoplasmatischen Antikörpern (P-ANCA), welche sich bei bis zu 80 % der Patient*innen mit Morbus Crohn finden lassen (69, 70), als auch Tests nach Anti-Saccharomyces-Cerevisiae-Antikörpern (ASCA), welche gehäuft bei Colitis Ulcerosa auftreten (69, 70).

1.5.8 Klassifikation

Die Krankheitsaktivität kann mit Hilfe verschiedener Parameter oder Aktivitätsindices beurteilt werden.

1.5.8.1 Paris Klassifikation

Die 2005 entwickelte Montrealer Klassifikation zeigt bei der Einordnung der phänotypischen Varianten des pädiatrischen Morbus Crohn gewisse Schwächen, die sich unter anderem wegen der Nichtbeachtung von Wachstumseinschränkungen und der weitgefassten Alterskategorisierung ergeben. Infolgedessen wurde 2011 die Paris-Klassifikation (siehe Tabelle 4) entwickelt, mit der zusätzlichen Altersunterteilung A1a sowie der Betrachtung etwaiger Wachstumsverzögerungen (71).

Tabelle 4: Paris Klassifikation

Alter bei Diagnose	A1a: 0 – < 10 Jahre
	A1b: 10 – < 17 Jahre
	A2: 17 – 40 Jahre
	A3: > 40 Jahre
Lokalisation	L1: distales 1/3 Ileum
	± begrenzte Erkrankung des Zökums
	L2: Kolon
	L3: Ileokolon
	L4a: obere Erkrankung proximal von Ligamentum Treitz
	L4b: obere Erkrankung distal zum Ligamentum Treitz und proximal zum distalem 1/3 Ileum
Eigenschaften	B1: nicht einschnürend, nicht-penetrierend
	B2: verengend
	B3: durchdringend
	B2B3: sowohl durchdringende als auch Modifikator und verengende Krankheit, entweder zur gleichen Zeit oder zu unterschiedlichen Zeiten
	p: Modifikator der perianalen Erkrankung
Größe	G0: Keine Anzeichen von Wachstumsverzögerung
	G1: Wachstumsverzögerung

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (71)

1.5.8.2 Pediatric Crohn's Disease Activity Index

Der Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) (siehe Tabelle 4) ist eine speziell für Kinder und Jugendliche angepasste Form des Crohn's Activity Index (CAI) und wird für die Bestimmung bei Patient*innen im Alter von 3,5–19 Jahren verwendet.

Inkludiert sind Anamnese, körperliche Untersuchungen und Labortests (siehe Tabelle 5). Die Spannweite der erreichbaren Werte reicht von 0–100.

Erhobene Werte < 10 werden als inaktiver Status der Krankheit definiert. Liegt die erreichte Punktzahl zwischen 10–30, wird eine milde Aktivität der Erkrankung angenommen. Bei einem Score > 30 wird von einer moderaten bis schwer aktiven Erkrankung gesprochen (3, 72, 73).

Es gibt unterschiedliche Formen des PCDAI, wie den verkürzten (abbreviated PCDAI, (abbrPCDAI)), den kurzen (short PCDAI, (shPCDAI)) und den gewichteten PCDAI (weighted PCDAI, (wPCDAI)), welche vereinfachte Versionen des PCDAI darstellen.

Betrachtet man den wPCDAI stellt dieser aufgrund seiner besseren Durchführbarkeit und einer ähnlichen Zuverlässigkeit eine praktische Alternative dar. Im Vergleich zum PCDAI liegt die mögliche Punkteanzahl im Bereich von 0–124 Punkten. Größenwachstum, Bauchuntersuchung und Hämatokrit werden hierbei in andere Kategorien inkludiert. Ein inaktiver Status der Erkrankung wird mit wPCDAI-Score < 12,5 definiert.

Der PCDAI-Score kann jedoch nicht für die Beurteilung der Schleimhautheilung verwendet werden (74).

Tabelle 5: Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Anamnese (Erhebung letzte Woche)	
Bauchschmerzen:	
Keine	0
Leichte	5
Mäßig/Schwer	10
Stuhlgang (pro Tag):	
0–1 flüssig, kein Blut	0
≤ 2 halbflüssig mit wenig Blut/2–5 flüssig, kein Blut	5
Grobe Blutungen, 6 flüssig oder nächtlicher Durchfall	10
Leistungsfähigkeit des/der Patienten*in:	
Gut, keine Einschränkung der Aktivitäten	0
Gelegentliche Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung altersgemäßer Aktivitäten	5
Sehr schlecht, häufige Einschränkung der Aktivität	10
Laborwerte	
Hämatokrit < 10 Jahre (%)	
≥ 33	0
28–32	2.5
< 28	5
Hämatokrit 11–19 Jahre, weiblich (%)	
33	0
29–32	2.5
< 29	5
Hämatokrit 11–14 Jahre, männlich (%)	
≥ 34	0
29–33	2.5
< 29	5
Hämatokrit 15–19 Jahre, männlich (%)	
≥ 37	0
32–36	2.5
< 32	5

Fortsetzung von Tabelle 5

Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h):	
< 20	0
20–50	2.5
> 50	5
Albumin (g/dL):	
≥ 3,5	0
3,1–3,4	5
≤ 3,0	10
Untersuchung	
Gewicht:	
Gewichtszunahme oder freiwillige Gewichtsstabilität/-abnahme	0
Unfreiwillige Gewichtsstabilität, Gewichtsverlust 1–9 %	5
Gewichtsverlust ≥ 10 %	10
Körpergröße (Wert "Bei Diagnose" ODER "Nachuntersuchung"):	
Bei der Diagnose:	
Absinken um < 1 Hauptperzentile	0
Absinken um ≥ 1 Hauptperzentile jedoch < 2 Hauptperzentile	5
Absinken um ≥ 2 Hauptperzentile	10
Nachuntersuchung:	
Verminderung um ≤ 1 Standardabweichung	0
Verminderung um ≥ 1 Standardabweichung jedoch < 2 Standardabweichung	5
Verminderung um ≥ 2 Standardabweichung	10
Abdomen	
Unauffällig, keine Resistenzen, keine Abwehrspannung	0
Schmerzhafte Abwehrspannung oder schmerzlose Resistenz	5
Schmerzhafte Resistenz	10
Perirektale Erkrankung	
Keine, asymptomatische Zeichen	0
1-2 indolente Fisteln, spärliche Drainage, keine Empfindlichkeit	5
Aktive Fistel, Drainage, Schmerzempfindlichkeit oder Abszess	10
Extraintestinale Manifestationen:	
(Fieber 38,5 seit 3 Tagen in der letzten Woche, eindeutige Arthritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum)	
Keine	0
Eine	5
Zwei	10

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (3, 72, 73, 75)

1.5.8.3 Endoskopische Scores

Mittels endoskopischer Untersuchungen können anhand unterschiedlicher Scores der Schweregrad und die Ausbreitung der Erkrankung als auch die Wirksamkeit der Induktionstherapie und der Remissionserhaltung beurteilt werden (76, 77). Eine Beurteilung kann durch Anwendung verschiedener Bewertungsmethoden bzw. Scores wie den Crohn's disease index of severity (CDEIS) oder den Simple endoscopic score for crohn's disease (SES-CD) getroffen werden. Der SES-CD korreliert bei der Beurteilung eng mit dem CDEIS und ist im Vergleich im klinischen Alltag leichter anwendbar (76).

Durch die endoskopische Untersuchung können, je nach angewendetem Score, die Lage, die Tiefe, das Ausmaß der Läsion, das Vorhandensein von tiefen Geschwüren, oberflächlichen Geschwüren, Stenosen, und der Anteil der von der Krankheit betroffenen Oberfläche in den unterschiedlichen Segmenten des Gastrointestinaltraktes beschrieben werden (78, 79).

1.6 Therapie

Ziel der Therapie ist eine Induktion als auch eine Erhaltung der Remission mit möglichst minimalen Nebenwirkungen.

Für eine Crohn-Erkrankung, die das Ileum und bzw. oder den Dickdarm betrifft, stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Die Wahl des Medikaments ist in der Regel abhängig vom vorliegenden Phänotyp, von etwaigen Komplikationen wie z.B. Wachstumsstörungen, der Lokalisation der Erkrankung und dem Ausprägungsgrad. Weitere wichtige Parameter für die Therapieauswahl ergeben sich durch die jeweiligen Vorteile bzw. Risiken der möglichen Therapien, sowie durch das Ansprechen der Patient*innen auf eine Behandlung. Abhängig davon, ob sich die Patient*innen in der Induktions- oder Erhaltungsphase befinden, können unterschiedliche Präparate angewendet werden.

Einige, wie z. B. biologische Therapien, sind sowohl für die Induktion als auch für die Erhaltungstherapie geeignet (3, 80).

Negative Prädiktoren (siehe Tabelle 6), die einen schlechten Verlauf mit einem erhöhten Risiko für einen frühen chirurgischen Eingriff oder eine rasch fortschreitende Schädigung der Darmwand vorhersagen, müssen bei der Wahl der Induktionstherapie besonders mitberücksichtigt werden (2).

Tabelle 6: Prädiktoren für ein schlechtes Ergebnis bei Morbus Crohn in der Pädiatrie und Vorschläge für eine Induktionstherapie

Paris Klassifikation [Bei Diagnose]		Zusätzliche Risikofaktoren	Risikostratifizierung	Vorgeschlagene Induktionstherapie
B1	Entzündlich (nicht verengend, nicht durchdringend)	Keine	Niedrig	Ausschließliche enterale Ernährung; Kortikosteroide
B1		Keine klinische und biochemische Remission 12 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie	Medium	Beschleunigte Umstellung auf Anti-TNF-Therapie erwägen
B1 + G1		Wachstumsverzögerung	Medium	Ausschließliche enterale Ernährung; Erwägung einer frühzeitigen Anti-TNF-Therapie
B1 [L3 + L4]		Ausgedehnte Erkrankung oder tiefe Dickdarmgeschwüre	Hoch	Frühzeitige Anti-TNF-Therapie
B1 + p		Perianale Erkrankung	Hoch	Frühzeitige Anti-TNF-Therapie in Kombination mit Antibiotika-therapie, Operation oder beidem
B2	Verengende Krankheit	Keine	Hoch	Frühzeitige Anti-TNF-Therapie
		Prestenotische Dilatation, obstruktive Zeichen oder Symptome oder beides	Hoch	Darmresektion in Kombination mit postoperativer Anti-TNF-Therapie
B3	Penetrierende Krankheit		Hoch	Chirurgie in Kombination mit einer postoperativen Anti-TNF-Therapie

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (2)

In der aktuellen Leitlinie „The Medical Management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update“ (2) der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) und ESPHAGAN aus dem Jahr 2021 wurde eine Empfehlung mittels Flussdiagramms zur medizinischen Behandlung von Morbus Crohn erstellt (siehe Abbildung 2), die die derzeitigen Forschungserkenntnisse sowie therapeutischen Möglichkeiten einschließen.

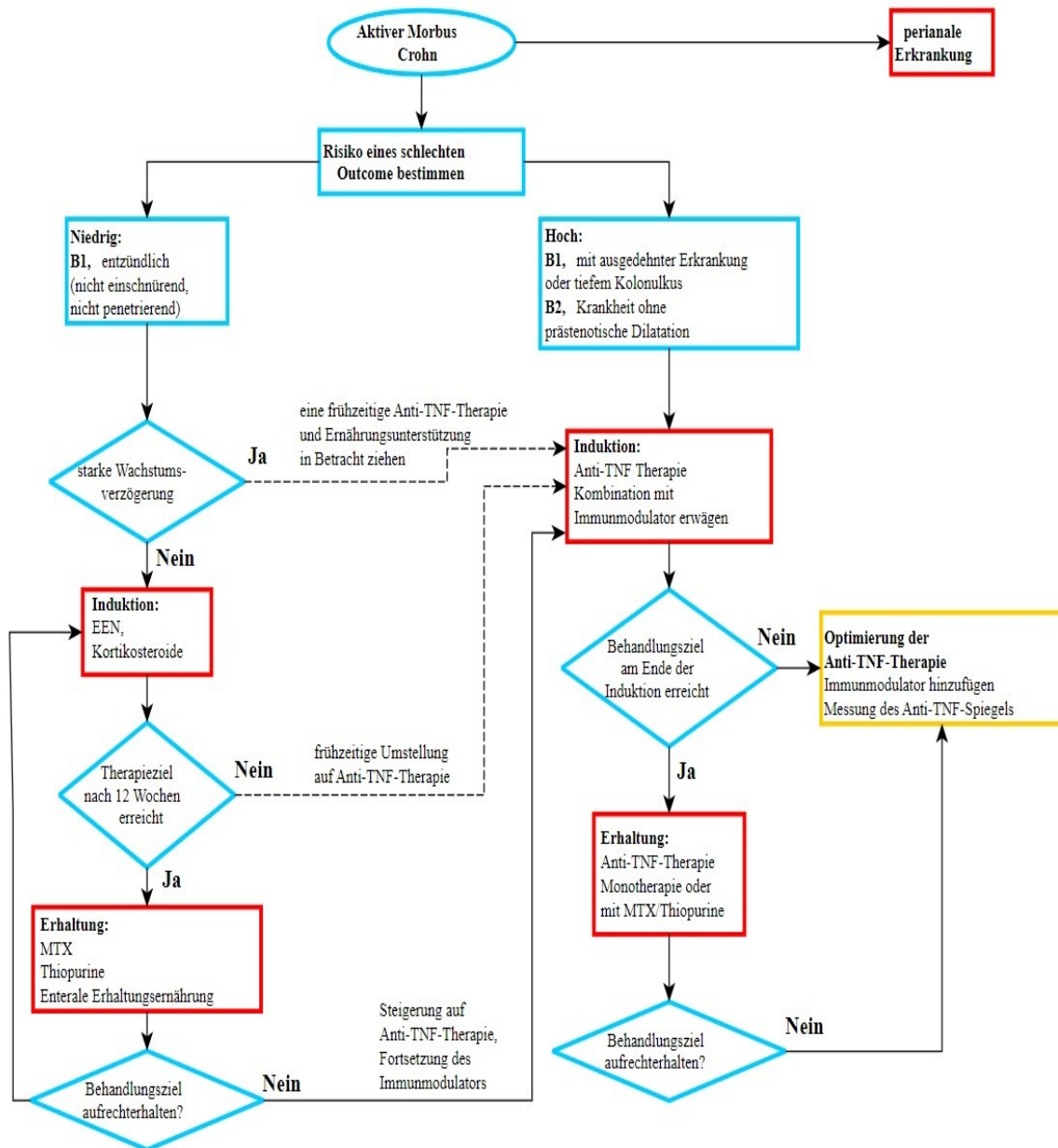


Abbildung 2: Algorithmus zur medizinischen Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (2)

1.6.1 Ernährungstherapie

Die exklusive enterale Ernährung (EEN) oder partielle enterale Ernährung ist eine für die Remissionsinduktion effektive, risikoarme und steroidsparende Flüssignahrung für einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen (2, 81, 82). Die Ernährung besteht aus polymeren oder elementaren Eiweißkomponenten und wird in flüssiger oder exklusiv enteraler Form zugeführt (83). Ein Vorteil der Diät auf Aminosäurenbasis gegenüber einer Diät mit intakten Proteinen ist nicht nachweisbar (3).

In den letzten Jahren entwickelte sich die EEN zunehmend als Erstlinientherapie in der Induktionsphase (84). Mithilfe dieser Therapieform wird bei mehr als 40 % der Erkrankten eine vollständige Schleimhautheilung und bei 21 % eine transmurale Remission im Dünndarm erzeugt (85).

Bei einigen Patient*innen führt die wenig schmackhafte Nahrung wie auch die Notwendigkeit einer nasogastralen Sonde, die für das Erreichen der erforderlichen Tagesdosis in Anwendung kommt, zu einer erniedrigten Compliance (2, 3). Mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Durchfall, Erbrechen und das Refeeding-Syndrom (2).

Eine Steigerung der Compliance ist mit der Nutzung einer partiellen, enteralen polymeren Diät erreichbar. Hierbei werden 50 % des Energiebedarfs mit einer enteralen polymeren Diät gedeckt. Die anderen 50 % können mit der Nahrungszufuhr verschiedener Lebensmittel wie Reis, geschälten Kartoffeln, Hühnerfleisch, gekochten Eiern, Fisch, Bananen, geschältem Apfel erreicht werden. Auf den Konsum von Milchprodukten, Weizen, geräuchertem Fleisch sowie konservierten Nahrungsmitteln sollte verzichtet werden (83). Zurückzuführen ist der therapeutische Effekt auf eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms, welches entzündungshemmend auf den Darm wirkt (81, 82).

1.6.2 Steroide

Steroide wie Prednison, Methylprednisolon oder Budesonid sind für das Erreichen der Erhaltungsphase bei mittelschwerem bis schwererem Morbus Crohn häufig verwendete Therapieoptionen (3, 86).

Da die Wirkung in der Langzeittherapie kaum dokumentiert ist, sollten Steroide nur zur Behandlung der akuten Entzündung verwendet werden (3).

Der Einsatz von Steroiden ist nicht mehr Teil der Erstlinientherapie, sollte aber bei Versagen der EEN angedacht werden (2).

Je länger der Zeitraum und je höher die Dosis der medikamentösen Therapie mit Steroiden ist, desto höher ist das Risiko für ein Auftreten von Nebenwirkungen wie die Entstehung von Akne, cushingoide Fazies und Striae. Weiters werden in diesem Zusammenhang auch

das vermehrte Auftreten von Osteoporose, Kataraktbildung, Wachstumsstörungen, dysphorische Verstimmungen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, Hirsutismus sowie Psychosen angeführt. Ein nicht zu vernachlässigender Aspekt ist auch die Entwicklung einer Steroid-Abhängigkeit sowie die Entstehung von Resistenzen (3, 81). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte daher der Einsatz von Steroiden nur in der Induktionsphase angedacht werden, wohingegen die Remissionserhaltung mit anderen, für Morbus Crohn verwendeten Medikamenten, erreicht werden sollte (3).

1.6.3 Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper

Das multifunktionale Zytokin Tumornekrosefaktor α (TNF- α) wird hauptsächlich von Makrophagen im Entzündungsprozess freigesetzt, um verschiedene Mechanismen des Immunsystems in Gang zu bringen. Diesem Signalstoff wird in der Pathogenese von Morbus Crohn eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Hier greift der Effekt des monoklonalen, chimären Tumornekrosefaktor-alpha-Blocker (TNF- α -Blocker) Infliximab (IFX) oder von Adalimumab (ADA), einem rekombinanten menschlichen monoklonalen IgG1-Antikörper, welcher die Aktivität des Zytokins TNF- α blockiert (3, 80). Derzeit verfügbar sind die Biologika IFX, ADA, Certolizumab und Golimumab (83). Im Vergleich zu anderen Induktions- und Remissionstherapien lässt sich dadurch sowohl eine klinische als auch eine endoskopische Remission erreichen (87, 88). Weitere Studien lassen den Rückschluss zu, dass sich durch eine frühzeitige Therapie mit TNF- α -Blockern im Vergleich zu einem Einsatz von Steroiden oder einer Therapie mit EEN eine längere, kortikosteroid- und operationsfreie Remissionsrate erzielen lässt (89).

Als primäre Option für die Induktions- und Erhaltungstherapie wird eine TNF- α -Blocker-Therapie bei Kindern mit einem hohen Risiko für ein schlechtes Therapieergebnis, bei Wachstumsverzögerungen wie auch als weitere Therapiemöglichkeit bei Therapieversagen der Induktionstherapie angewendet (2). Ein Vorteil eines frühzeitigen Einsatzes von Medikamenten aus der Biologikagruppe ergibt sich durch die verminderte Wahrscheinlichkeit von Krankheitskomplikationen. Eine Ausnahme bilden hierbei strikturierende Folgeerscheinungen (90). Das Risiko von Nebenwirkungen wie einer Infusionsreaktion und nachfolgend dem Wirkungsverlust des Medikaments infolge der gebildeten, humanen antichimären Antikörper, der Infusionstherapie mit Anti-TNF- α -Blocker, führt zu Diskussion über einen Einsatz als primäre Induktionstherapie.

Als Kombinationstherapie ist eine Reduktion dieser Nebenwirkung zu beobachten, weswegen diese bevorzugt werden sollte (2, 3).

1.6.4 Thiopurine

Zur Gruppe der Thiopurine zählen die beiden Immunmodulatoren Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6-MP). Das Prodrug AZA wird nach Verabreichung im Körper zu 6-MP und anschließend in aktive Metaboliten 6-Thioguanin verstoffwechselt, wodurch es einen hemmenden Einfluss auf die Entzündungskaskade ausübt (91).

Beim Einsatz von Thiopurinen ist die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung zu beachten, welche im Normalfall acht Wochen, jedoch auch mehrere Monate dauern kann.

Azathioprin und 6-MP werden hauptsächlich zur Aufrechterhaltung der Remission eingesetzt. Die Patient*innen profitieren hierbei vom verringerten Einsatz von Steroiden (80, 83).

Eine Therapie, kombiniert aus einem TNF- α -Blocker und AZA, ist einer Monotherapie gegenüber überlegen und reduziert das Risiko einer TNF- α -Blocker-Infusionsreaktion (83, 92). Ein dauerhafter Einsatz der Kombinationstherapie ist infolge des Nebenwirkungsprofils von Thiopurinen nicht empfohlen (83).

Mögliche Begleiterscheinungen sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Nebenwirkungen Thiopurine

Schwindel	Durchfall
Übelkeit	allergische Reaktionen
grippeähnliche Erkrankungen	Fieber
Hautausschlag	Unwohlsein
Bauchschmerzen	Pankreatitis
Hepatotoxizität	Knochenmarksuppression
Erhöhtes Infektionsrisiko	Gehäuftes Auftreten von Lymphomen

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (80, 93–97)

Ein Teil der Nebenwirkungen ist auf genetische Variationen, die Aktivität der Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT) betreffend, zurückzuführen und dem daraus folgenden Einfluss auf den Medikamentenspiegel der Thiopurine (80, 98, 99).

Vorbeugend sollte vor Therapiebeginn eine Kontrolle des Blutbilds mit Überprüfung des TPMT-Enzymspiegel oder die TPMT-Aktivität erfolgen (100, 101).

1.6.5 Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein immunsuppressives Medikament, ein sogenannter Folsäureantagonist, welcher die Purinsynthese hemmt und zusätzlich entzündungshemmend wirkt (3, 80). Eine entscheidende Rolle in der Behandlung von Morbus Crohn spielt das Medikament MTX bei Patient*innen mit einer Unverträglichkeit

gegenüber Thiopurinen (80). Weitere Vorteile ergeben sich durch das nicht erhöhte Risiko einer Lymphomentwicklung im Vergleich zu AZA und durch die verminderte Häufigkeit einer Antikörperbildung gegenüber TNF- α -Blockern (83).

Bei Läsionen im Dünndarm und der damit verbundenen Entstehung einer Malabsorption sollte initial eine parenterale Verabreichung bevorzugt werden. Mithilfe von MTX ist eine Steroidreduktion während der Remissionserhaltung möglich (3, 80).

Die Wirkung des Medikaments tritt drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn auf und kann nach vier bis sechs Monaten parenteraler Zufuhr auf eine orale Einnahme umgestellt werden (102).

Bei Rezidiven unter der oralen Therapie sollte ein Dosiserhöhung oder Rückkehr zu einer parenteralen Einnahme erwogen werden (103).

Unerwünschte Nebenwirkungen des Medikamentes finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Nebenwirkungen Methotrexat

Müdigkeit	Kopfschmerzen
Haarausfall	Hautpigmentierung
Durchfall	Anorexie
Übelkeit	Leberfibrose
Appetitlosigkeit	Teratogenität
Hepatotoxizität	Knochenmarkdepression
Erhöhtes Infektionsrisiko	Gehäuftes Auftreten von Lymphomen

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (3, 80, 104)

Bei hohen Dosierungen von MTX kann die Verabreichung von Folsäure die Nebenwirkungen reduzieren (3, 105).

1.6.6 Antibiotika

Als antibiotische Medikation kommen Ciprofloxacin, Azithromycin und Metronidazol bei abdominalen Abszessen und Fisteln zur Anwendung (80, 106).

Zum therapeutischen Einsatz von Antibiotika lassen sich derzeit jedoch nur wenige wissenschaftliche Daten finden (3).

Bei einem Verzicht auf Immunsuppression könnte allerdings eine Kombinationstherapie aus zwei Antibiotika zum Erreichen einer Remission von Nutzen sein (3, 107). Ein längerfristiger Einsatz von Antibiotika wird jedoch nicht empfohlen, da eine Rezidivbildung nach Beendigung der Therapie wahrscheinlich ist (108).

1.6.7 Aminosalizylate

Die Verabreichung von 5-Amino-Salizylsäure (5-ASA) ist in systemischer Form oral als auch in topischer Form mit Hilfe von Suppositorien und Klysmen möglich (3, 83). Die 5-ASA-Präparate Sulfasalazin und Mesalazin wirken sich hemmend auf verschiedene Entzündungsprozesse aus (3).

Der Einsatz von 5-ASA ist jedoch infolge der unsicheren Studienlage äußerst umstritten, da in den meisten Studien keine signifikante Wirksamkeit dargestellt werden konnte (3). Trotz heterogener Studienergebnisse und eingeschränkter Wirksamkeit wird Mesalazin aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils bei milden akuten Schüben von Morbus Crohn weiterhin häufig angewendet (51, 109). Dennoch werden 5-ASA-Wirkstoffe bei leichten und mittelschweren Krankheitsausprägungen zur Erhaltung der Remission verwendet, da ein geringes Nebenwirkungsprofil beschrieben wird. Für den Einsatz in der Induktion sind keine positiven Ergebnisse beschrieben (110).

1.6.8 Interleukin Inhibitor

Der selektive Adhäsionsmolekül-Inhibitor Vedolizumab ist für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Morbus Crohn zugelassen (3, 15, 111, 112).

Vedolizumab ist ein darmselektiver, humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper und führt zu einer Hemmung der Leukozytenmigration (111, 113).

Im Vergleich zu Natalizumab ist bei Vedolizumab die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erhöht (111).

Ein weiterer Adhäsionsmolekül-Inhibitor ist der nicht darmspezifische, humanisierte, monoklonale IgG4-Antikörper Natalizumab, welcher zu einer Hemmung der Leukozyten- und Monozytenmigration führt (3, 15).

Im Gegensatz zu Vedolizumab besteht bei Natalizumab jedoch das Risiko einer progressiven, multifokalen Leukenzephalopathie mit Folgeerscheinungen bis hin zum Tod (15). Infolge dieser Nebenwirkung und schlechterer Effektivität gegenüber IFX ist Natalizumab in der EU für die Behandlung von Morbus Crohn nicht zugelassen (114).

Ein weiterer Interleukin-Inhibitor, Ustekinumab, bewirkt eine Hemmung von Interleukin 12 und 23 und wirkt sowohl bei Erwachsenen (115–117) als auch bei Kindern bei Einleitung und Erhaltung der Remission (118–120).

1.6.9 Operative Therapie

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa ist eine Heilung von Morbus Crohn mit Hilfe chirurgischer Eingriffe nicht möglich.

Die Indikation für eine chirurgische Therapie ergibt sich durch ein Versagen der medikamentösen Therapie bei Komplikationen wie Fisteln, Abszessen, Strikturen, Steroid-Abhängigkeit, Dysplasie und Krebs oder Wachstumsstörungen (3, 36, 121).

Die Risiken eines chirurgischen Eingriffs, wie die Entstehung einer Restenose oder Fistel- und Abszessbildungen treten bei ca. 20 % der behandelten Patient*innen auf (3).

Trotz der sich weiterentwickelnden, medikamentösen Möglichkeiten ist die Wahrscheinlichkeit eines oder mehrerer chirurgischer Eingriffe hoch (122, 123).

10–15 Jahre nach Feststellung der Erkrankung müssen sich 50–75 % der Patient*innen einer chirurgischen Intervention infolge von Komplikationen unterziehen (36).

Aufgrund des oben genannten Risikos von sich wiederholenden Eingriffen sollte eine gewebeschonende und sparende Variante gewählt werden (15, 124).

Um das frühzeitige Auftreten von Rezidiven vorzubeugen, sollte postoperativ mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden (2, 125). Vielversprechende Ergebnisse liefert hierbei die Behandlung mit Anti-Tumor-Nekrose-Wirkstoffen für vier Wochen nach dem chirurgischen Eingriff (126, 127).

Weiters ist zur Überwachung nach einer chirurgischen Intervention in den ersten sechs bis zwölf postoperativen Monaten eine endoskopische Überwachung von Vorteil, um Rezidive zu erkennen und eine Adaption des Behandlungsregimes durchzuführen (2, 128, 129).

1.7 Prognose

Eine Bewertung der Prognose beinhaltet die Betrachtung und Beurteilung von Lokalisation, Ausdehnung, Zeitpunkt der Diagnose und aufgetretenen Komplikationen und verlangt eine Betreuung in einem dafür spezialisierten Zentrum (3, 12). Eine Heilung mittels Medikamente oder einer chirurgischen Sanierung ist nicht möglich (129).

Ein erhöhtes Karzinomrisiko lässt sich, ähnlich wie bei der Colitis Ulcerosa, beobachten (3). Das Risiko für die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs liegt beim pädiatrischen Morbus Crohn bei 30–46 %, wovon 20–45 % der Operationen innerhalb der ersten drei Jahren durchgeführt werden (3).

Trotz eingeschränkter Lebensqualität ist den meisten Betroffenen ein normales Berufs- und Familienleben möglich (12).

1.8 Fragestellung

Die derzeitigen Empfehlungen der Leitlinien lassen in der Therapie von moderatem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen eine Auswahl verschiedener Medikamente zu.

Um die Signifikanz der genutzten medikamentösen Therapien für das Outcome einer Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn zu untersuchen, steht folgende Frage im Fokus dieser Arbeit:

„Welche Unterschiede lassen sich in der Anwendung von Azathioprin zu Infliximab bei der Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn erheben?“

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit wurde mittels einer systematischen Literaturrecherche unter Verwendung aktueller wissenschaftlicher Studien und Fachliteratur erstellt. Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Wissenstand und die derzeitigen Leitlinien für das therapeutische Vorgehen der Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn zu erheben und darzustellen. Dabei erfolgt ein Vergleich der Therapieeffizienz zwischen dem Immunsuppressivum AZA und dem TNF- α -Blocker IFX in verschiedenen Krankheitsstadien.

Bezugnehmend auf die Studie „Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease“ aus dem Jahr 2010 mit einem Suchzeitraum bis Dezember 2006, die als Basis einer pädiatrischen Leitlinienerstellung verwendet wurde (130), soll eine Fortführung bzw. Verfeinerung der aktuellen Evidenz einer medikamentösen Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn mit AZA und IFX erfolgen.

2.1 Literatur- und Studienrecherche

Für die Erstellung der Einleitung wurden unter anderem die aktuelle „ECCO-ESPGHAN“ Leitlinie „The Medical Management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update“ sowie dazu relevante analoge und digitale Fachliteratur herangezogen. Weiters wurde die über die medizinische Universität Graz frei zugängliche medizinische Ressource „UpToDate“ genutzt, um einen möglichst aktuellen Wissenstand abzubilden. Zeitraum von 2007/01/01-2022/08/19 wurden die Suchbegriffe „crohn disease“, „infliximab“, „azathioprine“, „child“ und „pediatrics“ angewendet.

Die angewendeten Filter sind „Clinical Trial“, „Observational Study“, „Randomized Controlled Trial“. „from 2007/01/01 - 2022/12/31“ und „Child: birth-18 years“

Die Studienauswahl erfolgte unter Einhaltung der nachfolgend erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien der medizinischen Meta-Datenbank „PubMed“ mit.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgenden Kriterien wurden zur Studienrecherche festgelegt:

- Randomised-Controlled-Trial
- Clinical-Controlled-Trial
- Observational studies
- Klassifikation: Morbus Crohn
- Alter der teilnehmenden Patient*innen > 21; die Altersgrenze wurde auf Basis der Publikation „Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of

Paediatric Inflammatory Bowel Disease“ der „American Academy of Pediatrics“ aus dem Jahr 2017 getroffen, welche die obere Altersgrenze für die Pädiatrie auf 21 Jahre festgelegt (131)

- Zeitbeschränkung: 2007/01/01-2022/12/31, (Suchdatum: 19.08.2022), die Beschränkung des Suchzeitraums ergibt sich durch die oben erwähnte Studie (130)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Parameter definiert:

- Publikationszeitraum vor 2007 und nach 2022/08/19
- Fehlende Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa
- PCDAI-Wert nach Induktionsphase bzw. Erhaltungsphase nicht vorhanden

2.2 Darstellung der Studiensuche mit Ergebnissen

Der Vorgang der Studiensuche wird über ein Flowdiagramm dargestellt. Die dabei erlangten Ergebnisse werden über das PICOS-Schema aufgeschlüsselt. Das PICOS-Schema wird für die schematische Darstellung erhobener Studien für die Erstellung systematischer Literaturarbeiten herangezogen, wobei „P“ Patient/Population bzw. Patient/Population, „I“ die intervention, „C“ Comparison bzw. eine Alternativmaßnahme oder keine Behandlung, „O“ das Outcome bzw. Behandlungsziel und „S“ Studydesign bzw. das Studiendesign repräsentiert (132).

Die für diese Arbeit aus den gelisteten Studien erhobenen Parameter werden im Ergebnisteil gegenübergestellt und im Anschluss analysiert und diskutiert.

3 Ergebnisse

Die für diese Diplomarbeit durchgeführte Recherche nach relevanten Studien zu AZA und IFX werden über ein Flowdiagramm abgebildet und in Kapitel 3.1 und 3.2 näher beschrieben.

Ebenso erfolgt in den Kapiteln 3.1 und 3.2 eine tabellarische Darstellung der analysierten Studien mittels PICOS, verbunden mit den für diese Diplomarbeit herangezogenen Daten. Weiters werden die Evidenzen der inkludierten Studien erhoben und die für die Beantwortung der Forschungsfrage relevanten Werte gegenübergestellt, um diese im Anschluss zu diskutieren.

3.1 Studien zu Azathioprin

Über die Datenbank PubMed wurden mittels Kombination der Suchbegriffe (crohn disease“, „azathioprine“, „child“ und „pediatrics) und der Entfernung von Duplikaten sowie Reviews 336 Studien gefunden. Die in die Vorauswahl aufgenommenen Arbeiten mit dem Suchdatum 2022/08/19 (n = 336) wurden durch die in Abbildung 3 angeführten Filter (Clinical Trial & Observational Study & Randomized Controlled Trial & from 2007/01/01 - 2022/12/31 & Child: birth-18 years) und der Einhaltung der in Kapitel 2.1 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien auf 24 Resultate reduziert. Im weiteren Verlauf wurden zwei Ergebnisse, weil als Duplikat vorhanden, sieben aufgrund fehlender Daten bezüglich des Morbus Crohn-Aktivitätsindex PCDAI und vier wegen nicht geeigneter Altersgruppen ausgeschlossen. Die Recherche zu AZA wird in der nachfolgenden Abbildung 3 graphisch aufgezeigt. Im Anschluss an das Flowdiagramm (Abbildung 3) werden die dabei erhobenen Studien näher beschrieben.

Eine genaue Darstellung der angewandten Suchbegriffe, Suchergebnisse und Filter findet sich unter A.1. im Anhang.

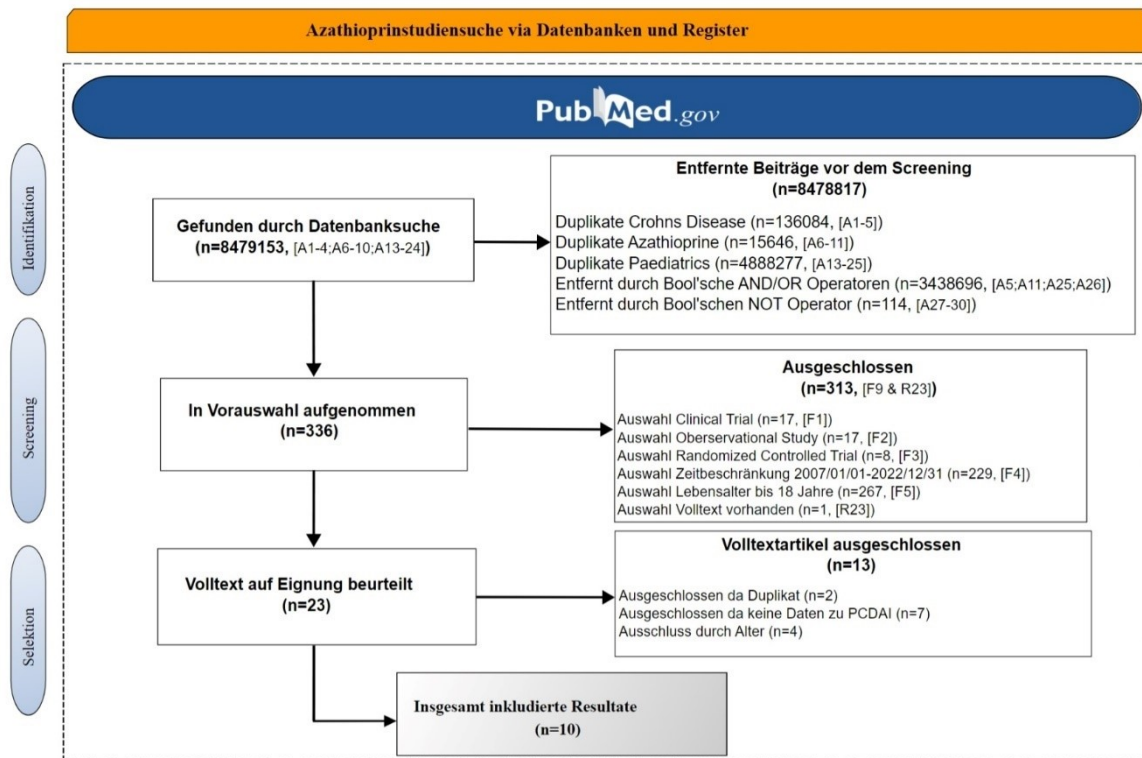


Abbildung 3: Flussdiagramm zu Azathioprin in PubMed

3.1.1 Jongsma et al. (2020)

In der offenen Studie „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“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 9), im Jahr 2020 veröffentlicht, wurde untersucht, ob eine Erstlinienbehandlung mit IFX effektiver in der Induktion einer Remission und des Weiteren in der Erhaltung derselbigen ist als der Einsatz einer herkömmlichen Therapie. Eingeschlossen wurden erkrankte Personen mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem Morbus Crohn im Alter von 3–17 Jahren, einem wPCDAI-Score > 40, sowie einem Körpergewicht > 10 kg. Ausschlusskriterien waren symptomatische Strikturen und Stenosen, relevante Komorbiditäten, perianale Fisteln, die aktive Behandlung mit Morbus Crohn-spezifischen Medikamenten oder das Bestehen einer Schwangerschaft.

In diese randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) wurden insgesamt 100 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Mit Hilfe eines Randomisierungsverfahrens wurden die Proband*innen den jeweiligen Gruppen zugeteilt.

Die erste Versuchsgruppe (49 Patient*innen, Medianalter 15,1 (Interquartilsabstand (IQR) 11,9–16,6)) erhielt nach Diagnosestellung von Beginn an IFX in Kombination mit AZA. Die Induktionstherapie mit IFX wurde in Woche null, sechs und acht sowie zur Erhaltung in Woche 14 und 22 mittels Infusion verabreicht. Bei Patient*innen, die nach 22 Wochen in Remission erreichten, wurde zur Aufrechterhaltung lediglich AZA verabreicht.

In der Vergleichsgruppe (50 Patient*innen, Medianalter 14,1 (IQR 11,3–16,1)) konnten die Betroffenen selbst zwischen EEN oder oralem Prednisolon als Induktionstherapie wählen. 27 Patient*innen (56 %) entschieden sich für eine Therapie mit EEN als primäre Induktionstherapie, die restlichen 20 Proband*innen der konventionellen Gruppe (42 %) erhielten Prednisolon. Die Einnahme von AZA erfolgte in beiden Gruppen täglich und bis zur Beendigung der Studie.

IFX wurde nach Beendigung der Induktion bei Rückfällen zur Erreichung der Remission eingesetzt.

Eine Beurteilung der Induktionsphase fand mit der Ermittlung der Veränderung der Remissionsrate in Woche zehn statt.

Das für eine klinische Remission zu erreichende Endergebnis in Woche 52 wurde als wPCDAI-Score < 12,5 festgelegt, ohne die zusätzliche Anwendung von eskalierender Therapie. Ebenso wurde die Veränderung des wPCDAI-Scores nach 52 Wochen beurteilt. Unter eskalierender Therapie ist jegliche unterstützende Behandlung bzw. jeder

chirurgische Eingriff zu werten, welche für die Behandlung von Morbus Crohn angewendet werden musste.

In dieser Studie fand keine Verblindung für Prüfer*innen und Patient*innen statt.

Infolge ethischer Bedenken wurden Patient*innen, welche keine Endoskopie in der 10. und 52. Woche durchführten, nicht von der Studie ausgeschlossen.

Die den pädiatrischen Leitlinien entsprechende Behandlung setzt eine unterschiedliche Länge der verschiedenen Therapien voraus (fünf IFX-Infusionen über 22 Wochen, EEN über 6–8 Wochen, Prednisolon über 10 Wochen) und könnte ebenso die Ergebnisse beeinflusst haben (133).

Tabelle 9: PICOS & analysierte Daten, Jongasma et al. (2020)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + AZA	EEN/Steroid + AZA	Woche 52: Klinische Remission: wPCDAI < 12.5	Offene Studie RCT
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + AZA	<ul style="list-style-type: none"> • EEN/Steroid + AZA • Basiswerte 	Woche 10/52: Klinische Remission: wPCDAI < 12.5 Woche 52: wPCDAI	

3.1.2 Kierkuś et al. (2015)

Das primäre Ziel der Studie von Kierkuś et al. (2015) mit dem Titel „Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 10) war die Überprüfung der Effizienz und Sicherheit einer Behandlung unter einer Kombinationstherapie mit IFX und einem Immunmodulator im Vergleich zu einer Monotherapie mit IFX nach Absetzung des Immunmodulators. Zusätzlich wurde mit dieser Studie versucht, die Effizienz bei Erhaltung der Remission unter der Verabreichung von IFX nachzuweisen.

Die Studie wurde als randomisierte, klinische open-label Studie konzipiert, in welcher 99, an Morbus Crohn erkrankte Kinder und Jugendliche zur Teilnahme zugelassen wurden. Ein

Ausschluss wurde lediglich vollzogen, wenn innerhalb von neun Wochen vor Studienbeginn eine Einnahme von Biologika bereits stattgefunden hat.

Das Konzept besteht aus einer Induktionsphase, in der mittels Verabreichung von IFX in Woche null, zwei und sechs sowie mittels einer täglichen Einnahme von AZA oder MTX das Erreichen einer Remission beabsichtigt wird. Angeschlossen an die Induktionsphase wurden alle Teilnehmer*innen, welche auf die Induktionstherapie ansprachen, in zwei Gruppen unterteilt. Ein PCDAI-Score ≤ 30 und eine Abnahme von ≥ 15 wurden als Therapieerfolg bewertet. Elf Teilnehmer*innen erreichten diese Vorgaben nicht und wurden folglich aus der Studie ausgeschlossen. Weitere vier Proband*innen wurden aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschlossen.

In der sogenannten Erhaltungsphase wurde in der ersten Gruppe (Medianalter 14,42) weiterhin die Kombinationstherapie aus IFX und Immunmodulator verabreicht, wobei das Intervall der Infusion von IFX auf acht Wochen verlängert wurde. In der Vergleichsgruppe (15,1) wurde unter Fortführung von IFX die Behandlung mit MTX oder AZA beendet. Die Terminisierung zur Verabreichung von IFX war für beide Gruppen gleich und Visiten fanden in den Wochen 14, 22, 30, 38 und 46 statt.

Die Kontrolle des Therapieerfolgs wurde mit Hilfe des PCDAI und dem SES-CD durchgeführt. Die Daten zur Beurteilung der jeweiligen Phasen wurden für die Induktion in Woche zehn und für die Remission in Woche 54 erhoben.

Ein erfolgreiches Therapieergebnis nach 54 Wochen wurde mit dem Erlangen eines PCDAI-Werts > 10 definiert.

Mögliche Schwächen ergeben sich durch die begrenzte Nachbeobachtungszeit und die fehlende Verblindung (134).

Tabelle 10: PICOS & analysierte Daten, Kierkuś et al. (2015)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + AZA/MTX	IFX	54 Wochen: Klinische Remission: PCDAI < 10	Open-label-RCT
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + AZA/MTX	Induktionsphase: Basisdaten Erhaltungsphase: IFX	10 Wochen: • Klinische Ansprechen PCDAI ≤ 3 ; Abnahme ≤ 15 10/54 Wochen: • Klinische Remission: PCDAI < 10 • PCDAI	

3.1.3 Giugliano et al. 2018

Die prospektive Beobachtungsstudie mit dem Namen „Does Azathioprine induce endoscopic and histologic healing in pediatric inflammatory bowel disease? A prospective, observational study“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 11), beschäftigt sich mit an Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa erkrankten Personen, die unter AZA-Therapie eine klinische Remission erreichten und anschließend endoskopisch und histologisch untersucht wurden. Zusätzlich wurden klinische, endoskopische, histologische Parameter sowie Laborwerte miteinander verglichen, um den Verlauf der Krankheit besser einschätzen zu können.

Von Dezember 2012 bis Juli 2015 wurden 61 Kinder und Jugendliche, wovon 32 an Colitis Ulcerosa und 29 an Morbus Crohn erkrankt waren, in der oben erwähnten Studie begleitet. Das mediane Alter der Morbus Crohn Patient*innen lag bei 13,5 (Spannweite: 3–16,7).

Ausgeschlossen wurden Personen aufgrund perianaler Fisteln, strikturierendem Morbus Crohn, anderen Komorbiditäten, Schwangerschaft, sowie weiterer Kontraindikationen für eine Therapie mit AZA als auch wegen einer bereits durchgeführten Behandlung mit Thiopurinen, anderen Immunsuppressiva oder Biologika.

Für die ersten acht Wochen wurde ein therapeutischer Ansatz mit ausschließlich EEN als primäre Induktionstherapie gewählt.

Bei fehlender Wirkung wurde auf eine Verabreichung von oralem Methylprednisolon oder auf eine Behandlung mit EEN plus Steroide gewechselt.

Mit dem Start der Behandlung wurde ebenso die Einnahme von AZA begonnen.

Der therapeutische Effekt wurde über das Erreichen einer klinischen Remission, definiert als ein PCDAI-Score ≤ 10 , einem klinischen Rückfall, definiert über einen Rückfall des PCDAI-Scores > 10 Punkte, sowie anhand einer Exazerbation von Symptomen und einem primären Therapieversagen, beschrieben als ein nicht Erlangen eines PCDAI-Scores < 10 nach 14 Wochen AZA-Therapie, festgelegt.

Von den 29 Teilnehmer*innen der Morbus Crohn Gruppe wurden zwei Personen aufgrund Nebenwirkungen, sowie sechs Personen infolge einer fehlenden therapeutischen Wirkung ausgeschlossen.

Die Daten der restlichen 21 Proband*innen wurden nach 52 Wochen für die Analyse des therapeutischen Effekts verwendet.

Für eine endoskopische Untersuchung mittels SES-CD und anschließender Analyse zu Studienende wurden nur Patient*innen in klinischer Remission zugelassen.

In dieser Arbeit wird das Fehlen standardisierter, pädiatrischer, endoskopischer und histologischer Scores sowie die fehlende Verblindung der endoskopischen Auswertung als Schwächen angegeben (135).

Tabelle 11: PICOS & analysierte Daten, Giugliano et al. (2018)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn & Colitis Ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> • EEN+AZA • Steroid+AZA • EEN+ Steroid +AZA 	Basisdaten	Inzidenz endoskopischen und histologischen Heilung bei klinischer Remission	Prospektive Beobachtungsstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	<ul style="list-style-type: none"> • EEN+AZA • Steroid+AZA • EEN+ Steroid +AZA 	Basisdaten	52 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: PCDAI ≤ 10 • PCDAI 	

3.1.4 Kang et al. (2016)

In der Studie „Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn’s Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 12) wurde die Wirksamkeit zwischen zwei verschiedenen Ansätzen einer Kombinationstherapie sowie die Rückfallsrate drei Jahre nach Studienstart beurteilt.

Für diese Studie wurden pädiatrische Patient*innen mit nicht penetrierendem, nicht strikturierendem, mittelschweren bis schweren Morbus Crohn, definiert über einen PCDAI-Score ≥ 30 , zugelassen. Ein Ausschluss erfolgte neben den oben erwähnten Einschränkungen unter anderem auf Grund vorangegangener Darmoperationen sowie einer Überschreitung des 18. Lebensjahres bei Behandlungsbeginn mit IFX.

Hierzu wurde in der sogenannten Step-up-Gruppe, 28 Kinder im Medianalter 14,2 (Spannweite: 8,8–17,0) mit einem oralen Kortikosteroid gestartet, welches nach acht Wochen ausgeschlichen wurde. Gleichzeitig mit der Einleitung des Steroids wurde die Therapie mit AZA und Mesalazin begonnen.

Eine Behandlung mit IFX wurde bei anhaltender Kortikosteroidabhängigkeit, Therapierefraktärität, oder Krankheitsrezidiven mit Fortsetzung der bereits laufenden Einnahme von AZA und Mesalazin eingeleitet. Diese Personen wurden trotzdem der Step-up-Gruppe zugeteilt.

In der Vergleichsgruppe wurde bei 48 Erkrankten (Medianalter 15,0 (Spannweite: 8,5–17,8)) innerhalb von vier Wochen, nach der Diagnosestellung Morbus Crohn, die Behandlung mit IFX, AZA und Mesalazin begonnen.

Eine Ileokoloskopie zur endoskopischen Beurteilung des Heilungszustandes wurde im Anschluss an die erste Phase durchgeführt.

Nach Absolvierung der ersten Phase wurde dasselbe Therapieschema beiden Gruppe in der Induktionsphase, bestehend aus IFX in Woche null, zwei und sechs sowie eine tägliche Einnahme von AZA und Mesalazin, zuteil. Nach 14 Wochen wurden vier Personen (Gruppe I: 3, Gruppe II: 1) wegen fehlendem Ansprechen auf die Therapie ausgeschlossen.

Nach der sogenannten Induktionsphase wurde die Infusion von IFX alle acht Wochen verabreicht. Bei Fällen von Rezidiven wurden eine Erhöhung der IFX-Dosis durchgeführt.

Endpunkte der Studie waren die endoskopische Beurteilung der Schleimhautheilung mittels SES-CD-Score, die klinische Remission und die Laborremission in Woche 14 und 54.

Als klinische Remission wurde die Erreichung eines PCDAI-Werts < 10 Punkten festgelegt.

Mögliche Einschränkungen, die bei der Einordnung der Studie bedacht werden müssen wie eine fehlende Verblindung, eine ungeeignete Randomisierung, eine geringe Teilnehmer*innenanzahl, führten zu einer fehlenden Signifikanz trotz deutlicher Unterschiede. Dasselbe gilt auch für den Vergleich therapienaiver Proband*innen mit Teilnehmer*innen, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat.

Des Weiteren führt der Zeitpunkt der Studie zu Einschränkungen in der Behandlung, da diese vor Herausgabe der ECCO und ESPGHAN-Leitlinien stattfand und somit die dort angeführten Erkenntnisse nicht angewendet werden konnten (EEN als Haupttherapie, Teilnehmer*innen mit schlechter Prognose wurden nicht der IFX-Gruppe zugewiesen) (136).

Tabelle 12: PICOS & analysierte Daten, Kang et al. (2016)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + AZA + 5-ASA	14/54Wochen: • CS + AZA + 5-ASA • Basisdaten	Wochen 14/54: •Schleimhautheilung •klinische Remission •Laborremissionen	Prospektive Beobachtungsstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + AZA + 5-ASA	14/54Wochen: • CS + AZA + 5-ASA • Basisdaten	Woche14/54: PCDAI Klinische Remission: PCDAI < 10	

3.1.5 Walters et al. (2014)

Im Mittelpunkt der Studie „Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 13) steht die Untersuchung, ob eine innerhalb von drei Monaten nach Feststellung der Erkrankung begonnene TNF- α -Blocker-Monotherapie das Ergebnis nach einem Jahr im Vergleich zur Therapie mit Immunmodulator-Monotherapie oder dem Fehlen einer Immuntherapie in den ersten drei Monaten verbessert.

Um an dieser Untersuchung teilnehmen zu können, mussten bei den Studienteilnehmer*innen, eine entzündliche, nicht-penetrierende, nicht-strikurierende Form von Morbus Crohn diagnostiziert worden sein. Zusätzlich zu den oben erwähnten Voraussetzungen, wurde eine Teilnahme nur bei Patient*innen mit einem Alter < 17 Jahren erlaubt.

Nach Diagnosestellung wurden die Proband*innen in 3 Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe erhielten die 68 Proband*innen (Medianalter: 13,8 (IQR: 10,8; 15,6)), eine TNF- α -Blocker-Therapie, in der zweiten Gruppe (268 Teilnehmer*innen, Medianalter: 12,6, (IQR: 10,3; 14,7)) Immunmodulator und in der dritten Gruppe (236 Teilnehmer*innen, Medianalter 12,1 (IQR: 9,7; 14,5)) keine frühe Immuntherapie. Der dritten Gruppe wurden Patient*innen zugeteilt, welche innerhalb der ersten 3 Monate nicht mit einer immunmodulatorischen oder TNF- α -Blocker-Therapie starteten.

Tendenziell zeigte sich bei dem Teilnehmer*innen der Gruppe I bei der Evaluation vor Studienbeginn eine höhere Wahrscheinlichkeit, ein PCDAI-Score > 30 aufzuweisen, sowie ein größeres Risiko, tiefe Ulcera zu entwickeln.

Im Studienverlauf wurden durch die Anwendung der Propensity-Score-Analyse drei Gruppen zu je 68 Patient*innen mit einer frühen TNF- α -Blocker-Therapie (67/68 IFX), frühen Immuntherapie (14/68 AZA) oder keiner frühen Immuntherapie identifiziert, um einen Vergleich zu ermöglichen.

Eine Beurteilung der 3 Monate dauernden Induktionsphase erfolgte anhand des PGAs mit den Kategorien vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder eine anhaltende Krankheitsaktivität.

Anschließend erhielten sieben (10 %) Proband*innen der ersten TNF- α -Blocker-Gruppe eine Erweiterung der Therapie mit einem Immunmodulator, 20 (29 %) der Immunmodulator-Gruppe eine Erweiterung der Therapie mit einem TNF- α -Blocker und 47 (27 Immunmodulator, 13 TNF- α -Blocker, 7 Kombinationstherapie) Teilnehmer*innen der

Gruppe, welche keine frühe immunmodulatorische Therapie erhielten, eine zusätzliche Therapie.

Als primärer Endpunkt nach zwölf Monaten wurde eine kortikosteroidfreie Remission festgelegt, gleichbedeutend mit einem PCDAI-Wert von < 10. Zudem wurde ein PCDAI-Wert > 30 mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Erkrankung assoziiert. Weiter analysierte Daten waren Größe, Gewicht und BMI ein Jahr nach Erstellung der Diagnose. Schwächen dieser Studie sind, dass die Höhe der Dosierung der Medikamente durch die betreuenden Ärzt*innen eingeschätzt wurde, sowie die fehlende standardisierte Überwachung der Medikamentenspiegel und der endoskopischen Beurteilung von tiefen Ulzerationen.

Zusätzlich orientieren sich die Ergebnisse an klinischen Daten. Dies zieht in Folge eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Schleimhautheilung mit sich, die auch durch die fehlende endoskopische Untersuchung limitiert ist (89).

Tabelle 13: PICOS & analysierte Daten, Walters et al. (2014)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS & Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX/ADA	3/12 Monate: AZA/6-MP/ keine frühe Immuntherapie 12 Monate: Basisdaten	3/12 Monate: • Klinische Remission • PCDAI < 10 12 Monate: PCDAI	prospektive Beobachtungsstudie

3.1.6 Jeong et al. (2022)

Die Studie „Discontinuation of Azathioprine could be considered in pediatric patients with Crohn’s disease who have sustained clinical and deep remission“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 14) beschäftigt sich mit der Ermittlung eines geeigneten Zeitpunkts zur Absetzung der Kombinationstherapie, bestehend aus AZA oder IFX, sowie mit möglichen Faktoren, die als Ursache für ein Rezidiv ausschlaggebend sein könnten.

Als Teilnahmevoraussetzungen wird ein mittelschwererer bis schwerer Morbus Crohn, eine seit zwei Jahren andauernde klinische Remission und eine tiefe Remission genannt. Die Altersgrenze der Proband*innen lag < 19 Jahren, sowohl zum Diagnosezeitpunkt als auch zu Therapiebeginn mit IFX. Ein Ausschluss erfolgte bei fehlendem Ansprechen auf IFX, bei Bildung von IFX-Antikörpern, sowie bei Stoffwechselstörungen, das Medikament AZA betreffend.

Insgesamt erfüllten 75 Patient*innen den Kriterienkatalog (Medianalter 14,2 (IQR: 12,0; 17,0) Im Rahmen der oben genannten Studie unterbrachen 16 Patient*innen geplant die Behandlung mit AZA, 21 die Therapie mit IFX und 6 Patient*innen die Behandlung beider Medikamente.

Als klinische Remission wurde ein PCDAI-Wert < 10 Punkte gewertet. Der endoskopische Status einer tiefen Remission wurde über die Absenz von Schleimhautulzerationen (SES-CD < 2) kategorisiert.

Vorhandene Schwächen ergeben sich durch das retrospektive Studiendesign welches an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde dem fehlenden Konzept für eine Nachbeobachtung und einem möglichen Selektionsbias infolge der geringen Teilnehmer*innenzahl (137).

Tabelle 14: PICOS & analysierte Daten, Jeong et al. (2022)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + AZA	Absetzung von <ul style="list-style-type: none"> • IFX • AZA • IFX + AZA 	<ul style="list-style-type: none"> • Rückfallrate • Faktoren assoziiert mit der Rückfallrate 	retrospektive Beobachtungsstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + AZA	Basisdaten	Klinische Remission: PCDAI-Wert < 10 Punkte	

3.2 Studien zu Infliximab

Über die Datenbank PubMed wurden durch die Kombination der Suchbegriffe (crohn disease“, „infliximab“, „azathioprine“, „child“ und „pediatrics) und der Entfernung von Duplikaten sowie Reviews 915 Studien gelistet. Die in die Vorauswahl aufgenommenen Arbeiten (n = 915) wurden durch die in Abbildung 4 angegebenen Filter (Clinical Trial & Observational Study & Randomized Controlled Trial & from 2007/01/01 - 2022/12/31 & Child: birth-18 years) und der Einhaltung der in Kapitel 2.1 angeführten Ein- und Ausschlusskriterien mit dem Suchdatum 2022/08/19 auf 33 Resultate reduziert. Weitere Ausschlüsse basieren auf verschiedenen Faktoren, wobei drei aufgrund von Duplikaten, acht wegen fehlender Daten bezüglich des Morbus Crohn-Aktivitätsindex PCDAI, weitere acht angesichts einer nichtzutreffenden Altersgruppe und eine infolge abweichender Sprache (ungarisch) erfolgten. Schließlich wurden vier Ergebnisse, begründet mit einer fehlenden Unterscheidung der untersuchten Medikamente, sowie eine Studie infolge der Verwendung des Medikaments Adalimumab (falsches Medikament) nicht inkludiert.

Die acht relevanten Studien werden in ihrem Aufbau und mit ihren Ergebnissen nachfolgend dargestellt. Eine genaue Darstellung der Suchbegriffe, Suchergebnisse und Filter findet sich unter A.2. im Anhang.

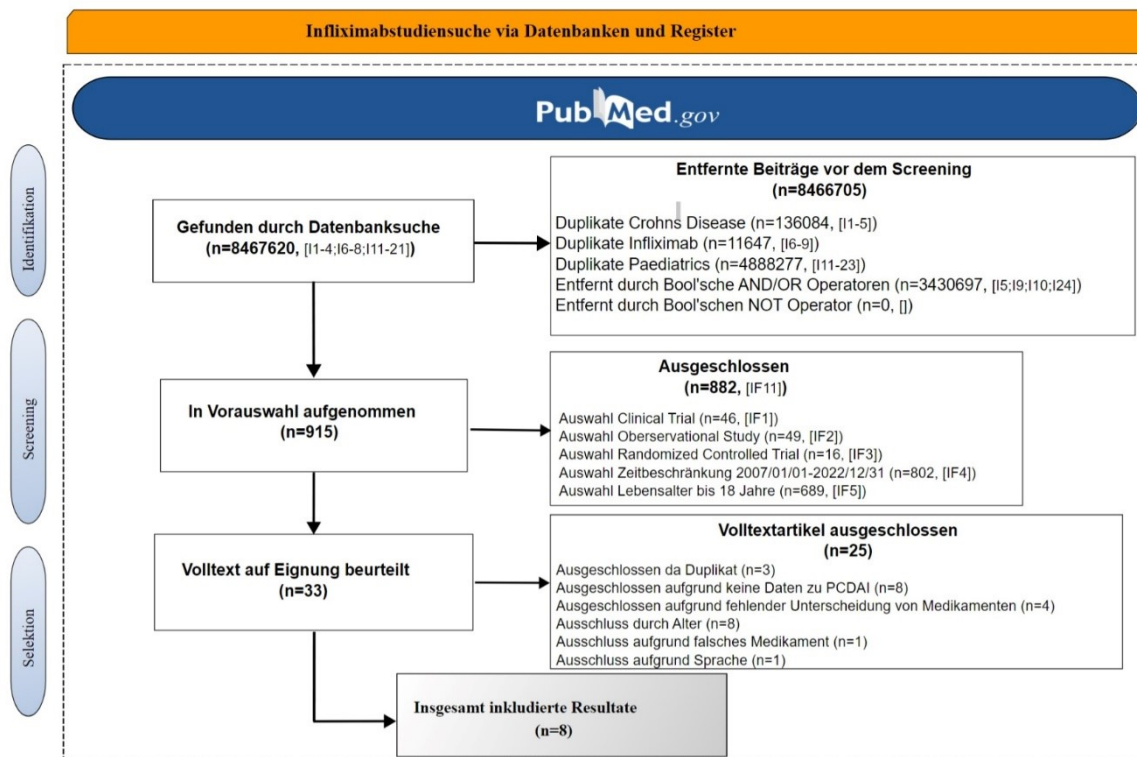


Abbildung 4: Flussdiagramm zu Infliximab in PubMed

3.2.1 Tajiri et al. (2018)

In der vorliegenden Studie „Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 15) wurden Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil bei Verwendung von IFX in Folge eines mittelschweren bis schweren Krankheitsverlaufs überprüft. In dieser Phase-3-Studie wurden Patient*innen im Alter von 6–17 Jahren, mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (PCDAI-Score > 30) und fehlendem Ansprechen auf etablierte Therapien eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem Darmstrikturen, ein Kurzdarmsyndrom, Enterostomien in der Anamnese, vorausgegangene Therapien mit IFX oder anderen Biologika sowie eine Behandlung mit Kortikosteroid-Injektionen vier Wochen vor der Erstuntersuchung.

In der Induktionsphase bestand die Behandlung aus einer intravenösen Infusion des Medikaments IFX, welche in Woche null, zwei und sechs verabreicht wurde.

Nach der Einführungsphase wurde keiner/keine der insgesamt 14 Teilnehmer*innen (Medianalter 15,0 (IQR: 14,0; 15,0)) infolge fehlender positiver Veränderung des PCDAI-Scores nach Einleitung der IFX-Therapie aus dem weiteren Studiengeschehen ausgeschlossen. Eine erfolgreiche Induktionsphase wurde mit einem PCDAI-Score ≤ 30 und einer Abnahme des PCDAI-Scores ≥ 15 Punkten gegenüber des Ausgangswerts beschrieben.

Nach der dritten Verabreichung wurde das Intervall der Einnahme von IFXI auf einen achtwöchigen Abstand bis Woche 46 erweitert. Bei Proband*innen mit einem Anstieg des PCDAI-Scores um 15 Punkte im Vergleich zu den gemessenen Werten in Woche zwei, sechs und zehn, oder einem PCDAI-Score > 30 wurde angesichts der unzureichenden Wirkung eine Erhöhung der IFX-Dosis veranlasst.

Der Outcome der oben beschriebenen Studie liegt in der Erhebung des medianen PCDAI-Scores in Woche 0, 2, 6 und in 4-wöchigen Intervallen bis Woche 54), in der Erhebung der Patient*innenanzahl mit Ansprechen auf die Therapie sowie in der Erhebung der klinischen Remission in Woche 2, 6, 10, 14, 30, 54, definiert als PCDAI-Score ≤ 10 .

Die Beurteilung der Studie wird durch den geringen Stichprobenumfang und der fehlenden Kontrollgruppe eingeschränkt (138).

Tabelle 15: PICOS & analysierte Daten, Tajiri et al. (2018)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit	offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	Woche 10/54: <ul style="list-style-type: none"> • PCDAI-Score • Klinische Remission 	

3.2.2 DeBoer et al. (2018)

Die Studie „Increases in IGF-1 After Anti-TNF- α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 16) beschäftigt sich mit möglichen Risikofaktoren, die einen erniedrigten IGF-1 Spiegel verursachen. Des Weiteren wurde versucht, einen Zusammenhang verschiedener Untersuchungen wie der Dual-Röntgen-Absorptiometrie oder der peripheren quantitativen

Computertomographie und dem beobachtenden Anstieg des insulinartigen Wachstumsfaktor 1 während der Induktionstherapie zu erkennen.

Ein Einschlusskriterium der Untersuchung wurde über die Auswahl von Kindern und Jugendlichen mit einem Alter von 5–21 Jahren festgelegt.

Zu den Ausschlusskriterien hingegen zählten eine bereits stattgefundenene Therapie mit TNF- α -Blockern, kognitive Entwicklungsstörungen, Nierenerkrankungen, Anfallsleiden, Lebererkrankungen sowie Erkrankung und Therapie, die einen Einfluss auf den Stoffwechsel, die Ernährung oder das Wachstum des Knochens haben könnten.

90 Kinder und Jugendliche (Medianalter 14,6 (Spannweite: 5,1–20,3)) mit Morbus Crohn wurden nach den oben genannten Kriterien in die Untersuchung eingeschlossen, davon wurden 63 Teilnehmer*innen analysiert.

Die Beurteilung der Krankheit erfolgte mittels des PCDAI mit der Einteilung in eine inaktive (1–10), eine leichte (11–30) und eine mittelschwer bis schwere (> 30) Form.

Das Studiendesign lässt das Stellen von Schlussfolgerungen durch diverse Parameter auf das muskuloskelettale Ergebnis nicht zu.

Da die empfohlene Behandlung für mittelschweren bis schweren Morbus Crohn die Behandlung mit TNF- α -Blocker ist, konnte keine adäquate Vergleichsgruppe gefunden werden.

Das Fehlen von Knochenbiopsie-Proben, DXA- und QCT-Scans an der gleichen Lokalisation wurde auch als Limitation der Studie bewertet (139).

Tabelle 16: PICOS & analysierte Daten, DeBoer et al. (2018)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	Basisdaten/10 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • IGF-1-Spiegel Basisdaten/12 Monate <ul style="list-style-type: none"> • periphere quantitative Computertomographie Knochen und Muskeln • Dual-Energy-Röntgen Absorptionmetrie 	Prospektive Kohortenstudie
Analy-sierte Daten	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	10 Wochen/12 Monate: <ul style="list-style-type: none"> • Remission: PCDAI < 10 • PCDAI 	

3.2.3 Griffin et al. (2015)

In der prospektive Kohortenstudie „Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn’s Disease“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 17) wurden zwölf Monate andauernde Knochenuntersuchungen bei Kindern mit Morbus Crohn nach Einführung einer IFX-Therapie durchgeführt. 90 Teilnehmer*innen erfüllten die Vorgaben der Studie bezüglich des festgelegten Alters von 5–21 Jahren und einer bei Beginn der Behandlung mit IFX, durch eine Biopsie bestätigten Crohn-Erkrankung. Ein Ausschluss erfolgte bei Schwangerschaft, einer vorherigen Behandlung mit TNF- α -Blockern, kognitiven Einschränkungen, welche eine Teilnahme an der Studie erschwerten, sowie der Einnahme zusätzlicher Medikamente, welche unter anderem Wachstum, Knochengesundheit und Leber der Proband*innen beeinflussen könnten.

Bei Abschluss der Untersuchung konnten die gewonnenen Daten von 74 Teilnehmer *innen (Medianalter 14 Jahre (Spannweite: 5–21 Jahre)) analysiert werden, da die restlichen wegen fehlender Daten als auch Nichtbeendigung der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Verglichen wurde das gewonnene Material mit Hilfe von Referenzdaten aus einer Gruppe von 650 Personen aus der Allgemeinbevölkerung, welche im Rahmen einer anderen Studie bei der Knochenanalyse gesunder Kinder gewonnen wurde.

Die Schwere der Krankheit wurde mittels PCDAI festgelegt und in drei Krankheitsstufen, „keine (1–10)“, „leicht (11–30)“ und „mittelschwer bis schwer“ (> 30), eingeteilt.

Schwächen ergeben sich durch den kurzen Beobachtungszeitraum und eine fehlende Vergleichsgruppe.

Weiters wird die fehlende Durchführung von Knochenbiospien, thorakolumbalen Röntgenaufnahmen und die unterlassene Messung von Sexualsteroiden als Einschränkung bewertet (140).

Tabelle 17: PICOS & analysierte Daten, Griffin et al. (2015)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX	<ul style="list-style-type: none"> • Basisdaten • Referenzteilnehmern 	Periphere quantitative Computertomographie n der Tibia	Prospektive Kohortenstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	10 Wochen/12Monate: Remission: PCDAI < 10	

3.2.4 Olbjørn et al. (2014)

Die Studie „Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn’s disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 18) setzt sich mit der Bewertung der Effizienz und Sicherheit von Biologika bei der Behandlung von Kindern mit Morbus Crohn in der Induktions- und Erhaltungsphase ein bis zwei Jahre nach Diagnosestellung auseinander. Zusätzlich wurde überprüft, ob klinische, endoskopische und biochemische Marker, welche zum Zeitpunkt der Feststellung von Morbus Crohn vorliegen, einen möglichen verbesserten Therapieverlauf bei Behandlung mit TNF- α -Blockern vorhersagen können. 36 Patient*innen im Alter < 18 Jahren (Medianalter 13 Jahre, (Spannweite: 2–17 Jahre)) mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn nahmen an der Studie teil. In der Studiengruppe wurden Proband*innen durch die behandelnden Ärzt*innen einer Behandlungsoption zugeteilt, die entweder ausschließlich in Form einer enteralen Ernährung oder durch eine medikamentöse Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder 5-ASA und/oder AZA erfolgte.

Bei Ausbleiben eines Behandlungserfolgs oder bei einem frühen Rückfall wurde eine Kombinationstherapie mit IFX und AZA eingeleitet. Das Therapieschema der IFX-Therapie bestand aus einer Induktionstherapie, welche in den Wochen null, zwei und sechs verabreicht wurde und einer Anschlussbehandlung in der Erhaltungsphase, die alle acht Wochen erfolgte.

Aufgrund fehlender Remission oder dem Auftreten von Rezidiven wurden schließlich 18 Kinder und Jugendliche mit IFX behandelt. Bei Betrachtung der Ergebnisse innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung im Vergleich zum Studienbeginn ist zu beobachten, dass bei Patient*innen, die dieser Studiengruppe angehörten, ein Auftreten von Symptomen im oberen Gastrointestinaltrakt signifikant häufiger beobachtet wurde, sowie auch höhere Werte des fäkalen Calprotectins, des CRPs und der Blutsenkungsgeschwindigkeit gemessen wurden.

Die Nachfolgeuntersuchungen zur Evaluierung des therapeutischen Erfolges der beiden unterschiedlichen Behandlungszugänge wurden den Patient*innen innerhalb von zwei Jahren angeboten, wobei die durchschnittliche der Studienteilnahme bei 20 Monate lag (Umfang 12–24 Monate). Als klinische Remission wurde ein PCDAI-Wert < 10 gewertet.

Limitationen dieser Arbeit ergeben sich durch die fehlende Randomisierung zu Beginn der Therapie mit IFX und durch die geringe Teilnehmer*innenanzahl (141).

Tabelle 18: PICOS & analysierte Daten, Olbjørn et al. (2014)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + AZA	AZA + EEN	Sicherheit und Wirksamkeit	prospektive bevölkerungsbezogene Kohortenstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + AZA	AZA + EEN	Ende der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: PCDAI < 10 • PCDAI 	

3.2.5 Kierkus et al. (2012)

Im Rahmen der Studie „The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn’s disease“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 19) wurde die Effektivität einer Induktionstherapie, basierend auf IFX, mittels endoskopischer Untersuchungen unter der Verwendung des SES-CD überprüft als auch die klinische Aktivität mittels PCDAI.

Eingeschlossen wurden 66 pädiatrische Patient*innen (Medianalter 14,06 Jahre) mit Versagen eines therapeutischen Ansatzes mittels Steroide und Immunmodulatoren sowie einem PCDAI-Score > 30.

Studienteilnehmer*innen erhielten in der Induktionsphase in Woche null, zwei und sechs eine IFX-Therapie kombiniert mit einem Immunmodulator, ausgewählt aus AZA und MTX. Die Krankheitsaktivität wurde mittels der Anwendung des PCDAI-Scores in Woche null und zehn festgestellt, um die Veränderung des Werts zu dokumentieren. Dabei wurden die Kategorien „Klinische Remission“ mit dem Messbereich PCDAI < 10, und „klinisches Ansprechen“ mit einem PCDAI zwischen 15 und 30 definiert.

Schwächen des Studiendesigns liegen in der kurzen Nachbeobachtungszeit, um etwaige Nebenwirkungen oder Spätfolgen zu dokumentieren und in der niedrigen Anzahl an Teilnehmer*innen (142).

Tabelle 19: PICOS & analysierte Daten, Kierkus et al. (2012)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + AZA/MTX	Basisdaten	Klinische und endoskopische Aktivität	Prospektive Kohortenstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + AZA/MTX	Basisdaten	10 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: PCDAI < 10 • PCDAI 	

3.2.6 Szabó et al. (2014)

Die Studie „Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 20) beschäftigt sich mit dem Einfluss von IFX auf die Lebensqualität sowie mit der Analyse möglicher klinischer Parameter, welche mit der Lebensqualität korrelieren.

Bei Einführung der IFX-Therapie erhielten zuvor fast alle Patient*innen eine Kombinationstherapie, bestehend aus unterschiedlichen Medikamenten wie AZA, 5-ASA, Steroiden und Antibiotika.

Als Voraussetzungen für die Proband*innen wurde eine obere Altersgrenze mit 18 Jahren und eine diagnostizierte schwerere Crohn-Erkrankung, bei welcher auf eine konventionelle Therapie wie z.B. AZA oder Steroid kein Behandlungseffekt erzielt werden konnte, festgelegt. 30 Mädchen und 21 Jungen im Medianalter von 15,25 Jahren (Spannweite: 11–18 Jahre) wurden für die Teilnahme an dieser Studie zugelassen, wovon 40 bis zum Ende der Studie teilnahmen.

IFX wurde in der Induktionsphase in Woche null, zwei und sechs verabreicht und in der Erhaltungsphase kontinuierlich alle acht Wochen verabreicht. Für die Datengewinnung wurde der PCDAI-Score in Woche 0, 6, 30 und 53 ermittelt sowie die Beantwortung eines Fragebogens bezüglich der Lebensqualität herangezogen. Patient*innen mit einem PCDAI-Score $\leq 12,5$ befinden sich in dieser Studie in einer Remission.

Eine Beurteilung der verschiedenen, gewonnenen Parameter wurde in Woche 6, 30 und 53 mit den Ausgangswerten der jeweiligen Proband*innen verglichen (143).

Tabelle 20: PICOS & analysierte Daten, Szabó et al. (2014)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	Wirkung Lebensqualität und klinische Parameter	Prospektive Kohortenstudie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	Woche 6/53: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: PCDAI < 10 • PCDAI 	

3.2.7 Hyams et al. (2007)

In dieser multizentrisch, randomisierten, offenen Studie „Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children“

(PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 21) wurde im Rahmen des Einsatzes von IFX die Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patient*innen überprüft.

Hierfür wurden 112 Patient*innen (Medianalter 13,3 (Standardabweichung: 2,5)) im Alter von 6–17 Jahren mit einem PCDAI-Score > 30 eingeschlossen. Die Bestätigung der Diagnose Morbus Crohn wurde anhand einer Endoskopie in einem Zeitraum von mindestens 43 Monaten vor Studienbeginn getroffen.

Zudem mussten die Patient*innen zumindest acht Wochen vor der ersten Untersuchung über eine Therapie mit AZA, 6-MP oder MTX eingestellt werden. Eine Studienteilnahme wurde abgelehnt, wenn Patient*innen bereits TNF- α -Blocker erhalten haben.

Im Gegensatz zur nicht zugelassenen Verwendung von rektalen oder parenteralen Kortikosteroiden war es den Teilnehmer*innen erlaubt, eine stabilisierende Begleitbehandlung mit 5-ASA, oralen Kortikosteroiden, Antibiotika bzw. einer EEN durchzuführen.

Alle Proband*innen erhielten in der Induktionsphase zur Einleitung der Remission in Woche null, zwei und sechs IFX in Höhe von 5mg/kg. Zur Überprüfung der Behandlung wurde in Woche zehn eine Beurteilung mittels des PCDAI-Scores veranlasst. Teilnehmer*innen, bei welchen der PCDAI-Score nicht um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert vermindert werden konnte und nicht unter einem Score von 30 lagen, wurden ebenso für den weiteren Studienverlauf ausgeschlossen.

Anschließend erfolgte eine randomisierte Unterteilung der auf 99 reduzierten Teilnehmer*innen in zwei Gruppen.

In der ersten Gruppe wurde IFX mit einer Dosierung von 5 mg/kg alle acht Wochen (Woche 14, 22, 30, 38) verabreicht, wohingegen die zweite Gruppe alle zwölf Wochen (Woche 18, 30 und 42) eine IFX-Infusion erhielten.

Bei Auftreten eines Wirkungsverlusts wurde den teilnehmenden Personen, je nach zugewiesener Studiengruppe, eine einmalige Erhöhung der Dosierung oder eine Verkürzung des Intervalls zwischen der Verabreichung von IFX ermöglicht. In der ersten Gruppe erfolgte dies mit einer Steigerung von 5 auf 10 mg/kg, während hingegen in der zweiten Gruppe eine Verkürzung des Intervalls auf acht Wochen angeordnet wurde.

Definiert wurde der Verlust des klinischen Ansprechens mit einem Anstieg des PCDAI-Scores um 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, der in Woche zehn gewonnen wurde bzw. bei einem PCDAI-Score > 30 lag.

Der therapeutische Erfolg wird sowohl in Woche zehn mittels klinischer Remission und Veränderung des PCDAI-Scores als auch in Woche 54 anhand der vorliegenden Klinik und Remission analysiert. Als klinische Remission wurde ein PCDAI-Score < 10 definiert.

Bei Beendigung der Studie hatten 15 weitere Personen die Studie infolge von Nebenwirkungen oder fehlendem klinischen Ansprechen abgebrochen (Gruppe I: 2/52; Gruppe II: 4/52) (87).

Tabelle 21: PICOS & analysierte Daten, Hyams et al. (2007)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn	IFX + Immunmodulator (AZA/MTX/6-MP)	Basisdaten IFX im 12 Wochen Intervall	Klinische Reaktion und klinische Remission	multizentrische, randomisierte, offene Studie/RCT
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX + Immunmodulator	10/54 Wochen • Basisdaten 54 Wochen • IFX (12 Wochen Intervall)	Woche 10/54: • Klinische Remission: PCDAI < 10 • PCDAI	

3.2.1 Tiemi, Komati and Sdepanian (2010)

In der offenen, prospektiven klinischen Studie „Effectiveness of Infliximab in Brazilian Children and Adolescents With Crohn Disease and Ulcerative Colitis According to Clinical Manifestations, Activity Indices of Inflammatory Bowel Disease, and Corticosteroid Use“ (PICOS & analysierte Daten siehe Tabelle 22) wurde anhand einer pädiatrischen Kohorte der klinische Effekt von IFX auf Morbus Crohn und Colitis ulcerosa überprüft.

Hierfür wurden 21 Patient*innen (Medianalter 12,0 (Spannweite: 8,0–14,2)) mit IFX in der Induktionsphase in Woche null, zwei, sechs und in der Erhaltungsphase 14 und 22 behandelt. 14 von 21 teilnehmenden Proband*innen waren an Morbus Crohn erkrankt, wohingegen die restlichen sieben mit Colitis Ulcerosa diagnostiziert worden waren. Eingeschlossen wurden Patient*innen im Alter von 1–19 Jahren mit Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa, die bei konventionellen Therapien wie mit Kortikosteroid, Mesalazin und Immunmodulator durchgeführt, kein klinisches Ansprechen zeigten oder kortikosteroidabhängig waren.

Unter Kortikosteroidabhängigkeit wurde ein erneutes Auftreten von Symptomen bei Reduktion der Kortikosteroid-Dosis verstanden. Ein Ausschluss erfolgte bei Auftreten von Tuberkulose und anderen Infektionen.

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden in Woche 0, 2, 6, 14 und 22 die klinischen Manifestationen, der PCDAI-Score, der PUCAI, der Lightiger-Colitis-Aktivitätsindex und der modifizierte Harvey-Bradshaw-Index für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beurteilt.

Zudem wurde in Woche 14 und 22 die Reduzierung oder Aussetzung der Kortikosteroid-Einnahme angewendet (144).

Tabelle 22: PICOS & analysierte Daten, Tiemi, Komati and Sdepanian (2010)

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PICOS	Morbus Crohn & Colitis Ulcerosa	IFX	Basisdaten	Ansprechen auf Infliximab	offene, prospektive klinische Studie
Analysierte Daten	Morbus Crohn	IFX	Basisdaten	Woche 10/22: PDAI	

3.3 Evidenz und Signifikanzniveau der inkludierten Studien

Die Evidenz der verwendeten Studien (siehe Tabelle 18) wurde anhand der Klassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 beurteilt.

Diese Einteilung lässt die qualitative Einschätzung der in dieser Arbeit herangezogenen wissenschaftlichen Arbeiten zu, wobei eine systematische Überprüfung von randomisierten Studien als höchste Stufe in „Level I“, eine randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischer Wirkung als „Level II“, eine nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten-/Follow-up-Studie als „Level III“, Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien als „Level IV“ und eine Mechanismus-basierte Argumentation mit „Level V“ kategorisiert werden (145).

Bezüglich AZA ergeben sich zwei Studien mit einem Evidenzlevel 2 und vier Studien mit einem Evidenzlevel 3.

Bei Betrachtung der Studienevidenz von IFX finden sich sieben Studien mit Evidenzlevel 3 und eine Studie mit Evidenzlevel 2.

Das Signifikanzniveau, ab dem ein Ergebnis als signifikant bewertet wurde, beträgt in den untersuchten Studien vorwiegend 0,05. Lediglich in der Studie von Walters et al. (2014) konnte dies nicht eruiert werden (siehe Tabelle 23, Tabelle 24).

Tabelle 23: Evidenz und Signifikanz bei Studien zu Azathioprin

	Evidenz	Signifikanz
Jongsma et al., 2020 (133)	Level 2	P < 0.05
Kierkuś et al., 2015 (134)	Level 2	P < 0.05
Giugliano et al., 2018 (135)	Level 3	P < 0.05
Kang et al., 2016 (136)	Level 3	P < 0.05
Walters et al., 2014 (89)	Level 3	-
Jeong et al., 2022 (137)	Level 3	P < 0.05

Tabelle 24: Evidenz und Signifikanz bei Studien zu Infliximab

	Evidenz	Signifikanz
Tajiri et al., 2018 (138)	Level 3	P < 0.05
DeBoer et al., 2018 (139)	Level 3	P < 0.05
Griffin et al., 2015 (140)	Level 3	P < 0.05
Olbjørn et al., 2014 (141)	Level 3	P < 0.05
Kierkus et al., 2012 (142)	Level 3	P < 0.05
Szabó et al., 2014 (143)	Level 3	P < 0.05
Hyams et al., 2007 (87)	Level 2	P < 0.05
Tiemi, Komati and Sdepanian, 2010 (144)	Level 3	P < 0.05

3.4 Infliximab und Azathioprin in der Induktionsphase

Die Werte der nachfolgend beschriebenen Studien werden in Tabelle 25 dargestellt.

In der Studie „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“ von Jongsma et al. (2020) zeigt sich im Vergleich zwischen einer Erstlinientherapie mit IFX (Gruppe I) und einer gewöhnlichen Therapie mit EEN oder Glukokortikoiden (Gruppe II) ein signifikanter Unterschied bei Erreichen einer Remission zugunsten von IFX ($p = 0,021$). Beide Gruppen erhielten als erweiterte Therapie AZA. Die relative Verbesserung der Remissionsrate beträgt zehn Wochen nach Beginn der Induktionstherapie in der ersten Gruppe 59 %, bzw. in der zweiten Gruppe 34 % (133).

Hinsichtlich der Abnahme des PCDAI-Scores lässt sich in der Studie „Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease“ von Kierkuś et al. (2015) bei der Verabreichung von IFX plus AZA oder MTX ein signifikanter Unterschied ($P < 0,05$) innerhalb der ersten zehn Wochen erheben, welcher sich auch mit einer prozentualen Verbesserung von 74 % (mittlerer PCDAI-Score, Studienbeginn: 48,10; mittlerer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 12,50) darstellt. Ebenso wird eine relative Verbesserung der Remissionsrate von 65,5 % gegenüber Studienbeginn festgestellt (134).

Kein signifikanter Unterschied ($P = 0,26$) zeigt sich in der Studie „Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn’s Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment“ von Kang et al. (2016) bei der Betrachtung der Remission nach 14 Wochen und der Beendigung der Induktionsphase zwischen den beiden Vergleichsgruppen, in welcher in der ersten Gruppe mittels oralen Kortikosteroid, AZA und Mesalazin und in der zweiten Gruppe mittels IFX, AZA und

Mesalazin die Behandlung gestartet wurde. Bei den teilnehmenden Patient*innen kommt es nach Abschluss der Induktion zu einer relativen Verbesserung der Remissionsrate auf 80 % in der ersten Gruppe, sowie auf 91 % in der zweiten Gruppe.

Bei den medianen PCDAI-Scores sind keine signifikanten Unterschiede ($P = 0,517$) zwischen den beiden Vergleichsgruppen zu erkennen, darüber hinaus kommt es in beiden Gruppen zu einer identen prozentualen Verbesserung des PCDAI-Scores von jeweils 85 % (I: medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 5), (II: medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 5) (136).

Die Studie „Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan“ von Tajiri et al. (2018) untersucht die erzielten Resultate einer Intervention mit IFX. Bei Betrachtung der Remissionsrate durch die Behandlung von IFX in der Induktionsphase zeigen teilnehmende Personen eine relative Verbesserung der Remissionsrate um 71,4 % (zu Studienbeginn 0/14 in Remission; nach Induktionsphase: 10/14 in Remission). Ebenso wird eine prozentuale Verbesserung des durchschnittlichen PCDAI-Scores von 85 % (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 5) im Verlauf der Induktionsphase dokumentiert (138).

Mit der Verwendung von IFX wird in der Arbeit von DeBoer et al. (2018) mit dem Titel „Increases in IGF-1 After Anti-TNF- α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease“ eine relative Verbesserung der Remissionsrate um 25 % (zu Studienbeginn 16 % in Remission; nach Induktionsphase: 41 % in Remission) beobachtet. Bei Betrachtung der Abnahme des medianen PCDAI-Scores zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Start der Untersuchung ($P < 0,001$) (139).

Griffin et al. (2015) beschäftigen sich in ihrer Studie „Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease“ mit der Behandlung von IFX, wodurch sich eine relative Verbesserung der Remissionsrate um 29 % (zu Studienbeginn 12 % in Remission; nach Induktionsphase: 41 % in Remission) feststellen lässt (140).

Nach Einführung von IFX in Kombination mit einem Immunmodulator zeigen Kierkus et al. (2012) in ihrer Arbeit „The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease“ eine

relative Verbesserung der Remissionsrate von 33 % (zu Studienbeginn 0 % in Remission; nach Induktionsphase: 33 % in Remission) bei Beendigung der Induktionsphase.

Zudem wurde ein signifikanter Abfall des medianen PCDAI-Scores ($P < 0,05$) sowie eine prozentuale Verbesserung des PCDAI-Scores von 71,1 % (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 52,5; medianer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 15) dokumentiert (142).

In der Studie von Szabó et al. (2014) „Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease“ ergibt sich durch die Induktionstherapie mit IFX eine signifikante Verbesserung bezüglich der Remission ($P < 0,008$), sowie ein signifikanter Abfall des PCDAI-Scores ($p = 0,001$).

Die oben erwähnten Beobachtungen lassen sich auch in der relativen Verbesserung der Remissionsrate von 58,8 % (zu Studienbeginn 0 % in Remission; nach Induktionsphase: 58,8% in Remission), sowie der Abnahme des medianen PCDAI-Scores (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 10) darstellen (71,1 %) (143).

In der randomisierten klinischen Studie „Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children“ von Hyams et al. (2007) wird mit der Behandlung von IFX und einem Immunmodulator eine relative Verbesserung der Remissionsrate von 58,9 % (zu Studienbeginn 0/112 in Remission; nach Induktionsphase: 66/112 in Remission) erreicht. Bei Beobachtung der Abnahme des mittleren PCDAI-Scores zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($P < 0,001$) und eine prozentuale Verbesserung von 76,2 % (mittlerer PCDAI-Score, Studienbeginn: 41,1; mittlerer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 9,8) im Vergleich mit den Basiswerten (87).

In „Effectiveness of Infliximab in Brazilian Children and Adolescents With Crohn Disease and Ulcerative Colitis According to Clinical Manifestations, Activity Indices of Inflammatory Bowel Disease, and Corticosteroid Use“ von Tiemi, Komati and Sdepanian (2010) wurde beim Vergleich mit den Ausgangswerten bei Studienbeginn mit einer IFX-Therapie in der Induktionsphase eine signifikante Abnahme ($P < 0,001$) und eine deutliche prozentuale Verbesserung des mittleren PCDAI-Scores von 72,1 % (mittlerer PCDAI-Score, Studienbeginn: 31,9; mittlerer PCDAI-Score, nach Induktionsphase: 8,9) erreicht (144).

Tabelle 25: Vergleich der Induktionsphase

Studien Azathioprin Induktionsphase							
	Remission P-Werte im Vergleich mit Vergleichsgruppe	Remission P-Werte im Vergleich mit Basiswerten	Remission %-Werte im Vergleich mit Vergleichsgruppe	Remission %-Werte Relative Verbesserung zum Basiswert	PCDAI Unterschied P-Werte im Vergleich mit Vergleichsgruppe	PCDAI Unterschied P-Werte im Vergleich zum Basiswert	PCDAI prozentuale Verbesserung zum Basiswert
Jongsma et al., 2020 (133)	P = 0,021 ²	-	I: 24/41 (59%) II: 15/44 (34%)	I: 59% II: 34%	-	-	-
Kierkuš et al., 2015 (134)	-	-	-	65,5%	-	P<0,05 ²	74%*
Giugliano et al., 2018 (135)	-	-	-	-	-	-	-
Kang et al., 2016 (136)	P = 0,26 ¹	-	I: 20/48 (80%) II: 43/48 (91%)	I: 80% II: 91%	P=0,517 ¹	-	I: 85%* II: 85%*
Walters et al., 2014 (89)	-	-	-	-	-	-	-
Jeong et al., 2022 (137)	-	-	-	-	-	-	-
Studien Infliximab Induktionsphase							
Tajiri et al., 2018 (138)	-	-	-	71,4%	-	-	85%*
DeBoer et al., 2018 (139)	-	-	-	16% ^a 41% ^b 25% ^c *	-	P<0,001 ²	-
Griffin et al., 2015 (140)	-	-	-	12% ^a 41% ^b 29% ^c *	-	-	-
Olbjørn et al., 2014 (141)	-	-	-	-	-	-	-
Kierkus et al., 2012 (142)	-	-	-	33%	-	P<0,05 ²	71,1%*
Szabó et al., 2014 (143)	-	P=<0,008 ²	-	58,8%	-	P=0,001 ²	71,1%*
Hyams et al., 2007 (87)				58,9%		P<0,001 ²	76,2%*
Tiemi, Komati and Sdepanian, 2010 (144)						P<0,001 ²	72,1%*

Legende:

¹..... nicht signifikant

²..... signifikant

^a..... Basiswert

^b..... Werte bei Beendigung der Induktionsphase

^c..... Differenz ^{b-a}

I.....Studiengruppe 1

II.....Studiengruppe 2

*.....eigene Berechnung

3.5 Azathioprin und Infliximab in der Erhaltungsphase

Die Werte der nachfolgend beschriebenen Studien werden in Tabelle 26 dargestellt.

Die Studie „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“ von Jongsma et al. (2020) stellt eine Erstlinientherapie mit IFX einer gewöhnlichen Therapie mit EEN oder Glukokortikoide gegenüber. Beide Teilnehmer*innengruppen erhielten als zusätzliche Therapie AZA.

Dabei wird bei Betrachtung der Steigerung der Remissionsrate hinsichtlich der Inklusion bzw. der Exklusion von Behandlungseskalationen unterschieden.

Unter Einschluss von Behandlungseskalationen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($P = 0,004$) zugunsten der Erstlinientherapie mit IFX.

Mit Ausschluss von Behandlungseskalationen präsentiert sich hier kein signifikanter Unterschied ($P = 0,420$). Ähnliches zeigt sich auch bei der Untersuchung des medianen PCDAI-Scores zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($P = 0,476$).

Bei der Remissionsrate, welche zu Beginn der Studie bei beiden Gruppen 0 % beträgt, zeigt sich auch ein ähnlicher Unterschied bezüglich Ein- und Ausschluss von Behandlungseskalationen.

Bei Einschluss ist eine deutlichere Differenz der relativen Verbesserung zwischen erster (41 %) und zweiter Gruppe (15 %) als bei Ausschluss (Gruppe I: 70 %) (Gruppe II: 57 %) erkennbar (133).

Bei der Erhebung des PCDAI-Scores in der Studie „Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease“ von Kierkuś et al. (2015) lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden therapeutischen Ansätzen (Gruppe I: IFX + AZA/MTX; Gruppe II: IFX) feststellen ($P > 0,05$).

Ähnlich präsentiert sich auch die relative Verbesserung des mittleren PCDAI-Scores, welcher bei beiden Gruppen vergleichbar abnimmt (Gruppe I: 83 % (mittlerer PCDAI-Score, Studienbeginn: 49,22; mittlerer PCDAI-Score, Studienende: 8,48); Gruppe II: 82 % (mittlerer PCDAI-Score, Studienbeginn: 45,53; mittlerer PCDAI-Score, Studienende: 8,31)). Ebenso finden sich am Ende der Studie in der ersten Gruppe ein PCDAI-Medianwert von 8,48 und in der zweiten Gruppe ein Wert von 8,31, ausgehend von Werten von 49,22 und 43,53 (134).

Giugliano et al. (2018) veranschaulichen in ihrer Arbeit „Does Azathioprine induce endoscopic and histologic healing in pediatric inflammatory bowel disease? A prospective, observational study“, dass ein Einsatz von AZA nach 52 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der Remission im Vergleich zum Studienbeginn führt ($P < 0,001$).

Mit der oben erwähnten Behandlung ließ sich bei Beendigung der Studie eine relative Verbesserung der Remissionsrate um 100 % (zu Studienbeginn 0/21 in Remission; zu Studienende 21/21 in Remission) erreichen.

Bei Betrachtung des medianen PCDAI-Scores kommt es zu einer ähnlichen Veränderung. Die Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn ist signifikant ($P < 0,001$), ebenso präsentiert sich hier eine prozentuale Verbesserung von 100 % (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 25; medianer PCDAI-Score, Studienende: 0) (135).

In der Arbeit „Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment“ von Kang et al. (2016) werden die Behandlungsergebnisse zwischen den beiden Vergleichsgruppen, in welchen die therapeutische Intervention in der ersten Gruppe mittels oralen Kortikosteroiden, AZA und Mesalazin und in der zweiten Gruppe mittels IFX, AZA und Mesalazin erfolgt, bei Beendigung der Studie erhoben.

Hinsichtlich der Remission lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen erkennen ($P = 0,289$). Bei Abschluss der Studie beträgt die relative Verbesserung der Remissionsrate 79 % in der ersten Gruppe und 89 % in der zweiten Gruppe.

Ein gegenteiliges Bild zeigt sich bei Beobachtung der Abnahme des medianen PCDAI-Scores, wo ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der zweiten Behandlungsgruppe zu sehen ist ($P = 0,049$).

Die prozentuale Verbesserung des PCDAI-Scores beträgt in der ersten Gruppe 89 % (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, Studienende: 3,75) und in der zweiten Gruppe 100 % (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, Studienende: 0). Der Medianwert des PCDAI-Scores zum Ende der Studie beträgt in der ersten Behandlungsgruppe 3,75, in der zweiten Gruppe 0, dies bei einem identen Ausgangswert von 35 in beiden Gruppen (136).

Ein signifikanter Unterschied ($P = 0,0017$) ergibt sich bei der Untersuchung „Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease“ von Walters et al. (2014) beim Vergleich der Verbesserung der Remissionsrate zwischen der ersten Gruppe (TNF- α -Blocker-Therapie) und der zweiten Gruppe (Immunomodulator) zugunsten der ersten Gruppe. Ebenso wird ein

signifikanter Unterschied ($P = 0,0002$) der Verbesserung der Remissionsrate zugunsten der ersten Gruppe im Vergleich mit der dritten Gruppe (keine Immuntherapie) festgestellt.

Zwischen der zweiten Gruppe und der dritten Gruppe ist kein signifikanter Unterschied erkennbar ($P = 0,49$).

Bei Abschluss der Studie befinden sich in der ersten Gruppe 85 %, in der zweiten Gruppe 60 % und in der dritten Gruppe 54 % in Remission.

In dieser Studie wurde der Prozentsatz der Personen, welche einen PCDAI-Score > 30 zeigen, in den jeweiligen Studiengruppen erhoben. Zu Studienbeginn weisen in der ersten Gruppe 62 %, in der zweiten Gruppe 62 % und in der dritten Gruppe 60 % einen PCDAI-Wert > 30 auf, hingegen liegen zum Studienende 0 %, 7 % und 10 % über dem genannten Wert. Die prozentuale Verbesserung beträgt in Gruppe eins 62 %, in zwei 55 %, in drei 50 % (89).

In der Studie „Discontinuation of Azathioprine could be considered in pediatric patients with Crohn's disease who have sustained clinical and deep remission“ von Jeong et al. (2022) wird bei teilnehmenden Personen mit dem Einsatz von IFX und AZA eine relative Verbesserung der Remissionsrate von 78,75 % (zu Studienbeginn 0/105 in Remission; zu Studienende 75/105 in Remission), erreicht (137).

In der Studie „Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan“ von Tajiri et al. (2018) werden die erzielten Therapieergebnisse einer Intervention mit IFX mit den Ausgangswerten verglichen. Es zeigt sich bei Beendigung eine relative Verbesserung der Remissionsrate von 75 % (zu Studienbeginn 0/14 in Remission; zu Studienende 6/12 in Remission) gegenüber dem Start der Studie. (138).

Mit der Verwendung von IFX bei der Arbeit von DeBoer et al. (2018), „Increases in IGF-1 After Anti-TNF- α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease“, wird eine relative Verbesserung der Remissionsrate von 29 % (zu Studienbeginn 16 % in Remission; zu Studienende 45 % in Remission) erreicht. Im Vergleich zur Induktionsphase konnten zusätzlich noch 4 % (41 % bei Beendigung der Induktion, 45 % bei Beendigung der Studie) der Teilnehmer*innen eine Remission erreichen.

Bei Beendigung der Studie ist eine signifikante Verbesserung des medianen PCDAI-Scores im Vergleich zum Ausgangspunkt zu erkennen ($P < 0,001$) (139).

Griffin et al. (2015) zeigen in ihrer Arbeit „Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease“ mit der Behandlung von IFX eine

relative Verbesserung von 34 % (zu Studienbeginn 12 % in Remission; zu Studienende 46 % in Remission) bis zum Ende der Studie auf. Im Vergleich zur Induktionsphase konnten zusätzlich noch 5 % (nach Beendigung der Induktion 41 % in Remission; zu Studienende 46 % in Remission) Einsetzen der Differenz der Teilnehmer*innen eine Remission erreichen (140).

In der Untersuchung „Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn’s disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients“ von Olbjørn et al. (2014) findet sich bei Behandlung mit IFX und AZA hinsichtlich des PCDAI-Scores kein signifikanter Unterschied zu einer Behandlung mit AZA und EEN ($P = 0,41$). Die prozentuale Verbesserung des medianen PCDAI-Scores beträgt in der ersten Gruppe 80 % (I: medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 25; medianer PCDAI-Score, Studienende: 5), (II: medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 23; medianer PCDAI-Score, Studienende: 8,75) und in der zweiten Gruppe 62 %.

Der Medianwert des PCDAI-Scores zum Ende der Studie beträgt in der ersten Behandlungsgruppe 3,75 sowie in der zweiten Gruppe 8,75 bei Ausgangswerten von 25 und 23 in Gruppe eins und zwei. In beiden Gruppen erreichten 83 % eine Remission (141).

Die Einführung eines Behandlungsregimes mit IFX ergibt in der Studie von Szabó et al. (2014) „Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn’s Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn’s disease“ im Vergleich zum Ausgangspunkt der Studie eine signifikante Verbesserung des medianen PCDAI-Scores ($P < 0,008$), sowie eine prozentuale Verbesserung von 86 % (medianer PCDAI-Score, Studienbeginn: 35; medianer PCDAI-Score, Studienende: 5). Bei Studienende kann eine relative Verbesserung der Remissionsrate von 61,9 % (zu Studienbeginn 0 % in Remission; zu Studienende 61,9 % in Remission) im Vergleich zum Untersuchungsbeginn festgestellt werden (143).

In dieser multizentrisch, randomisierten, offenen Studie „Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn’s Disease in Children“ von Hyams et al. (2007) zeigt sich in Woche 54 zwischen den beiden Studiengruppen (Gruppe I: IFX alle acht Wochen; Gruppe II: IFX alle zwölf Wochen) ein signifikanter Unterschied ($P < 0,001$) der erreichten Remissionsrate (Gruppe I: 55,8 % (I: zu Studienbeginn 0 % in Remission; zu Studienende 55,8 % in Remission); Gruppe II: 23,5 % (II: zu Studienbeginn 0 % in Remission; zu Studienende 23,5 % in Remission)) und der Verbesserung des mittleren PCDAI-Scores ($P < 0,001$) zugunsten der Teilnehmer*innengruppe, welche IFX alle acht Wochen erhielt. Ebenso lässt sich eine relative

Verbesserung der Remissionsrate auf 55,8 % in der ersten Gruppe und 23,5 % in der zweiten Gruppe feststellen (87).

Bei einer Behandlung mit IFX in der offenen, prospektiven klinischen Studie „Effectiveness of Infliximab in Brazilian Children and Adolescents With Crohn Disease and Ulcerative Colitis According to Clinical Manifestations, Activity Indices of Inflammatory Bowel Disease, and Corticosteroid Use“ von Tiemi, Komati and Sdepanian (2010) zeigen sich bei Beendigung in Woche 22 eine signifikante Verbesserung ($P < 0,001$) und eine deutliche prozentuale Verbesserung ((79,94 %) (mittlerer PCDAI-Score, Studienbeginn: 31,9; mittlerer PCDAI-Score, Studienende: 6,4)) des mittleren PCDAI-Scores im Vergleich zu den Basisdaten. Ebenso lässt sich eine Verbesserung der Remissionsrate beobachten ((85,7 % keine Daten zu Studienbeginn; zu Studienende 85,7 % in Remission)) (144).

Tabelle 26: Vergleich der Erhaltungsphase

Studien Azathioprin Erhaltungsphase								
	Remission P-Werte im Vergleich mit Vergleichsgruppe	Remission P-Werte im Vergleich mit Basiswert	Remission %-Werte im Vergleich mit Vergleichsgruppe	Remission %-Werte Relative Verbesserung zum Basiswert	PCDAI Unterschied P-Werte im Vergleich mit Vergleichsgruppe	PCDAI Unterschied P-Werte im Vergleich zum Basiswert	PCDAI Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen	PCDAI prozentuale Verbesserung zum Basiswert
Jongsma et al., 2020 (133)	P=0,004 ^{2,4} P=0,420 ^{1,3}		19/46 (41%) ⁴ 7/48 (15%) ⁴ 33/47 (70%) ³ 26/46 (57%) ³	I: 41% ⁴ II: 15% ⁴ I: 70% ³ II: 57% ³	P=0,476 ^{1,3}	-	-	-
Kierkuš et al., 2015 (134)	-	-	-	-	P>0,05 ¹	-	I: 8,48 II: 8,31	I: 83%* II: 82%*
Giugliano et al. (2018) (135)	-	P<0,001 ²	-	100%*	-	P<0,001 ²	-	100%*
Kang et al., 2016 (136)	P=0,289 ¹	-	I: 19/24 (79%) II: 42/47(89%)	I: 79% II: 89%	P=0,049 ²	-	I: 3,75 II: 0	I: 89%* II: 100%*
Walters et al., 2014 (89)	I, II: P=0,0017 ² I, III: 0,0002 ² II, III: P = 0,49 ¹	-	I: 85% II: 60% III: 54%	-	P=0,005 ^{1,2}	-	I: 0% ⁵ II: 7% ⁵ III: 10% ⁵	I: 62% ^{6,*} II: 55% ^{6,*} III: 50% ^{6,*}
Jeong et al., 2022 (137)	-	-	-	78,75%*	-	-	-	-
Studien Infliximab Erhaltungsphase								
Tajiri et al., 2018 (138)	-	-	-	75%	-	-	-	-
DeBoer et al., 2018 (139)	-	-	-	16% ^a 45% ^b 29% ^{c*}	-	P<0,001 ²	-	-
Griffin et al., 2015 (140)	-	-	-	12% ^a 46% ^b 34% ^{c*}	-	-	-	-
Olbjørn et al., 2014 (141)	-	-	83% 83%	-	P=0,4 ¹	-	I: 5 II: 8,75	I: 80%* II: 62%*
Kierkus et al., 2012 (142)	-	-	-	-	-	-	-	-
Szabó et al., 2014 (143)	-	-	-	61,9%		P<0,008 ²		86%*
Hyams et al., 2007 (87)	P<0,001 ²		I:29/52 55,8% II:12/51 23,5%	I: 55,8%* II: 23,5%*	P<0,001 ²			
Tiemi, Komati and Sdepanian, 2010 (144)				85,7%		P<0,001 ²		79,94%

Legende:

1..... nicht signifikant

2..... signifikant

a..... Basiswert

b..... Werte bei Beendigung der Induktionsphase

c..... Differenz ^{b-a}

*..... eigene Berechnung

I Studiengruppe 1

II Studiengruppe 2

III Studiengruppe 3

³ ohne Einschluss von Behandlungseskalationen

⁴ mit Einschluss von Behandlungseskalationen

⁵ PCDAI > 30

4 Diskussion

Aufbauend auf die Schlussfolgerungen der Literaturliteraturarbeit mit dem Titel „Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease“ aus dem Jahr 2010 wurde in der vorliegenden Diplomarbeit die bestehende Studienlage betreffend Biologika bzw. IFX und Immunmodulatoren bzw. AZA in der Behandlung des pädiatrischen Morbus Crohn untersucht. Dabei werden Ergebnisse aus nachfolgenden Studien diskutiert und die dabei erhobenen Erkenntnisse bezüglich der Effektivität mit der oben genannten Studie verglichen.

Die Datenerhebung erfolgte über einer Studiensuche von 2007/01/01 bis 2022/08/19 mit Hilfe der Datenbank PubMed.

Über eine systematische Recherche konnten dazu 14 Arbeiten zur weiteren Analyse erhoben werden. Sechs Studien wurden für den Immunmodulator AZA gelistet, wovon zwei als RCTs, drei als prospektive Beobachtungsstudie sowie eine als retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt wurden.

Für den TNF- α -Blocker IFX wurden acht Studien gelistet, wovon eine als RCT, eine als offene, prospektive klinische Studie, eine weitere als offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie sowie fünf als prospektive Beobachtungsstudie aufscheinen.

Die dabei erhobenen Ergebnisse wurden in Textform beschrieben, um die Inhalte der Studien zusammenzufassen. Die relevanten Resultate wurden tabellarisch dargestellt und verglichen. Dabei wurde eine Unterteilung der Ergebnisse bezüglich Induktion und Erhaltung getroffen, um in Anschluss Schlussfolgerungen und Empfehlungen erzielen zu können.

4.1 Induktionsphase

Entscheidend für die Therapiewahl bei Induktion ist das jeweilige Erkrankungsstadium, die Lokalisation der Läsionen, das Alter und Geschlecht der Patient*innen, die Berücksichtigung auftretender Wachstumsverzögerungen, das Risiko der jeweiligen Therapieoptionen (Wirkungen, Nebenwirkungen, Compliance), die Lebensqualität und das Einbeziehen der psychosozialen Gesundheit (51, 89).

Für AZA zeigen sich hinsichtlich der Induktionsphase bei Erwachsenen, wie in der Metaanalyse „Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease“ von Chande, Tsoulis and MacDonald (2013) beschrieben, keine Vorteile gegenüber einem Placebo (Remissionsraten 48 %; 37 %). Außerdem ist eine Anwendung auch durch das gehäufte Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber einem Placebo zu hinterfragen.

Bei einem steroidfreien Therapieeinsatz ist eine Kombination aus AZA und IFX einer Monotherapie mit IFX oder AZA vorzuziehen, wobei eine Monotherapie aus IFX deutlich bessere Therapieergebnisse liefert als eine Monotherapie mit AZA.

Empfohlen wird der Einsatz einer primären Remission-induzierenden Therapie mit IFX und Thiopurinen oder MTX bei prädiktiven Risikofaktoren, die einen schlechten Verlauf der Krankheit vermuten lassen. Die Evidenz eines pädiatrischen Einsatzes einer Monotherapie von AZA zur Induktion lässt eine äußerst limitierte Empfehlung zu, da lediglich wissenschaftliche Studien mit einer Kombinationstherapie aus Steroiden und Thiopurinen vorliegen.

Eine Metaanalyse von placebokontrollierten RCTs bei Erwachsenen zeigt hier keine Vorteile gegenüber einem Placebo bei Induktion einer Remission (146).

Die Induktion der Remission mit einer Monotherapie mittels AZA wird in der aktuellen europäischen pädiatrischen Leitlinie von „ECCO-ESPGHAN“ (2) als auch in anderen Studien (146) nicht empfohlen.

Somit basieren die derzeit erstellten Leitlinien für pädiatrische Patient*innen meist auf der Annahme, dass sich in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ähnliche Behandlungsergebnisse wie bei Erwachsenen erzielen lassen, für die bereits Studien vorliegen. (51).

In dieser Arbeit wird in einigen der analysierten Studien eine Induktion mit einer Kombinationstherapie, bestehend aus IFX und AZA, angewendet und je nach Studie mit den Ausgangsdaten oder alternativen Behandlungen verglichen (87, 133, 134, 136, 142). Beim Einsatz einer Kombinationstherapie zeigen sich im Vergleich zu den Basisdaten (87, 134, 142) als auch zu anderen Therapievarianten (133), eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (133) wie auch eine signifikante Abnahme des PCDAI-Scores (87, 134, 142), wie in Tabelle 25, Kapitel 3.4 dargestellt.

Des Weiteren zeigen sich relative Verbesserungen der Remissionsrate (87, 133, 134, 136, 142) wie auch prozentuale Verbesserungen des PCDAI-Scores (87, 134, 136, 142). (siehe Tabelle 25, Kapitel 3.4)

Eine signifikante Verbesserung des PCDAI-Scores und der Remissionsrate zeigt auch die Studie „Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn’s Disease in Children“ von Hyams et al. (2007), die durch eine Kombinationstherapie mit IFX und AZA aber auch weiteren Immunmodulatoren wie MTX und 6-MP in der Induktionsphase erzielt werden konnte (87).

In der Studie „Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn’s Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early

Treatment“ von Kang et al. (2016) findet sich trotz einer prozentualen Differenz der Remissionsrate kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Dies ist möglicherweise auf die geringe Anzahl von Patient*innen zurückzuführen (136). Eine Behandlung, bestehend aus der Kombination von IFX und AZA oder anderen Immunmodulatoren, zeigt somit effektive Erfolge sowohl bei einem Vergleich mit den Ausgangsdaten der Patient*innen als auch mit anderen Therapieoptionen wie EEN, Steroide oder 5-ASA.

Des Weiteren erfolgt in einigen Studien (138–140, 143, 144) ein Vergleich einer IFX-Monotherapie mit den Basiswerten der Patient*innen.

Bei der Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse zu den Ausgangswerten (siehe Tabelle 25, Kapitel 3.4) zeigen sich zugunsten IFX in der Induktionsphase signifikante Verbesserungen des PCDAI-Scores (139, 143, 144) und der Remissionsrate (143).

Zusätzlich wird eine deutliche, relative Verbesserung der Remissionsrate (138–140, 143) oder eine Verbesserung des PCDAI-Scores (138, 143, 144) festgestellt.

Die erhobenen Ergebnisse zeigen somit die Effektivität einer Monotherapie mit IFX.

Im Vergleich zur pädiatrischen Studienlage aus 2007 (130) kann die Evidenz von IFX, meist in Kombination mit einem Immunmodulator angewendet, außerdem durch einige randomisierte klinische Studien weiter belegt und eine Verbesserung der Remissionsrate bestätigt werden.

Somit lässt sich sagen, dass eine Induktionstherapie sowohl durch eine Kombination aus den Medikamente IFX und AZA oder anderen Immunmodulatoren als auch in Form einer IFX-Einzeltherapie zu einer signifikanten Verbesserung des PCDAI-Scores und einer Steigerung der Remissionsrate führen sowie eine relative Verbesserung des PCDAI-Scores oder der Remissionsrate bewirken kann.

Vorteile der Kombinationstherapie ergeben sich durch ein reduziertes Risiko einer Antikörperbildung infolge eines niedriger dosierten Medikamentenspiegels (2, 3), sowie durch einen abnehmenden Einsatz von Steroiden (87) und einem damit geringeren Risiko eventuell wachstumshemmender Nebenwirkungen (147–149).

Die derzeitige Evidenz bezüglich der Anwendung von AZA in der Induktionsphase hat sich im Vergleich zu 2007 (130) im Wesentlichen nicht verändert, so dass mit Übereinstimmung der Leitlinien „The Medical Management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update“ (2) keine Empfehlung für die Anwendung von AZA getroffen werden kann.

4.2 Erhaltungsphase

Ziel in der Remission ist es, eine möglichst steroidfreie Therapie sowie eine bestmögliche Lebensqualität für die Betroffenen zu erreichen.

Für das an die Induktionsphase anschließende, therapeutische bzw. medikamentöse Vorgehen sollte eine ausführliche Anamnese des individuellen Krankheitsverlaufs durchgeführt werden. In Abhängigkeit von den jeweiligen Vortherapien und den dabei als erfolgreich eruierten Therapiekonzepten sollte eine individuelle, auf die Patient*innen spezifisch abgestimmte Behandlung mittels Thiopurine, MTX, TNF- α -Blocker, Ustekinumab oder Vedolizumab fortgesetzt werden.

Bei milden Verläufen besteht zudem die Möglichkeit einer Betreuung ohne die Einnahme von Medikamenten (51).

Üblicherweise sollte in der Phase der Remissionserhaltung die Behandlung mit derselben Therapie, die in der Induktionsphase angewendet wurde, fortgesetzt werden.

Im Gegensatz zu der nicht empfohlenen Anwendung von AZA in der Induktionsphase ist eine Erhaltung der Remission mit AZA möglich, wobei dies auch in Kombination mit Steroiden oder EEN durchgeführt werden kann (146, 150).

Ein Cochrane-Review bei Adulten mit Morbus Crohn konnte hierzu eine signifikante Wirksamkeit von AZA gegenüber einem Placebo in der Erhaltungsphase belegen (150).

Schwächer präsentiert sich die Studienlage bei der Analyse von AZA bei pädiatrischem Morbus Crohn.

Einzelne Studien zeigen eine Aufrechterhaltung der Remission sowie eine Reduktion der benötigten Steroid-Dosis (147, 151–153).

Wie bereits erwähnt, basieren die derzeit erstellten Leitlinien für pädiatrische Patient*innen meist auf der Annahme, dass Behandlungsergebnisse durch AZA von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen sind.

Ein Nachteil des Einsatzes von AZA ergibt sich jedoch durch das Nebenwirkungsprofil. Unter anderem wird hier das Auftreten von Pankreatitis, Leukopenie, Übelkeit und Infektionen gelistet.

Außerdem lässt sich bei der Verabreichung von Immunmodulatoren keine Verbesserung der unter Morbus Crohn auftretenden Wachstumsverzögerung beobachten, was als weiterer negativer Aspekt einer Monotherapie mit Immunmodulatoren betrachtet werden muss (154).

Eine Erhaltung der Remission kann auch mit dem Einsatz von TNF- α -Blockern wie IFX weitergeführt werden, wobei der Einsatz dieser in mehreren pädiatrischen Studien überaus vielversprechende Ergebnisse lieferte (87, 155, 156).

Die Problematik einer IFX-Antikörperbildung bei einer IFX-Monotherapie kann durch die Anwendung einer Kombinationstherapie mit einem Immunmodulator reduziert werden (2, 157), ohne dabei die Effektivität der Therapie negativ zu beeinflussen (92, 157).

Eine Kombinationstherapie ist einer Monotherapie von AZA aufgrund der erhöhten Effektivität überlegen (158).

Diese Form der Behandlung sollte vor allem bei Behandlungen eines strikturierenden oder penetrierenden Phänotyps oder bei schweren Folgeerscheinungen wie z.B. einer Wachstumsretardierung in Erwägung gezogen werden (2).

Bei Erreichen der Behandlungsziele kann die Absetzung der Immunmodulatoren nach sechs bis zwölf Monaten angedacht werden (2), da eine Verlängerung der Kombinationstherapie keinen Vorteil mit sich bringen dürfte (159).

Auf Basis dieser Ergebnisse sollten die Vorteile einer Kombinationstherapie mit IFX und AZA mit den Nachteilen, die sich durch bekannte Nebenwirkungen von AZA, insbesondere von Krebserkrankungen und Lymphomen zeigen, abgewogen werden (2).

Insgesamt führen diese Beobachtungen zunehmend zu einer Veränderung des Behandlungsschemas hin zur Monotherapie und Kombinationstherapie mit MTX als Ersatz für AZA (104, 160).

Die Beurteilung der Effektivität der Remissionserhaltung der beiden Medikamente IFX und AZA erfolgt in dieser Arbeit mit der Darstellung der durch die jeweilige Therapie erzielten Veränderungen der Remissionsraten und des PCDAI-Scores, wie in Kapitel 3.5 beschrieben

Einzelne Studien beschreiben die Wirkungen einer Remissionserhaltung bei einer Behandlung mit AZA in Kombination mit verschiedenen Medikamenten (Steroid, EEN) (135, 141).

Ohne die Anwendung von IFX wird in der Studie von Giugliano et al. (2018) gezeigt und in Kapitel 3.5 erwähnt, dass AZA in der Lage ist, sowohl als Monotherapie, als auch bei Versagen der Monotherapie in Kombination mit Steroiden oder EEN, eine Remission zu induzieren und zu erhalten. Belegt wird dieser therapeutische Effekt mit einer signifikanten Steigerung und Verbesserung der Remissionsraten und des PCDAI-Scores gegenüber den Ausgangswerten (135).

Für das pädiatrische Gebiet dürfte dies die einzige Studie sein, die sich auf eine primäre Therapie mit AZA fokussiert. Trotz klinischer Remission wird keine histologische Heilung erreicht (135). Dieser wird jedoch in den heutigen Behandlungszielen immer mehr Beachtung geschenkt wird (161).

In der Studie „Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn’s disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients“ von Olbjørn et al. (2014) wird ein Vergleich der Therapieansätze IFX mit AZA und AZA mit EEN zur

Remissionserhaltung dargestellt. Zwar zeigen sich zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Remission und des PCDAI-Scores keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 26, Kapitel 3.5), dennoch lässt sich eine Differenz (Gruppe I: 80 %; Gruppe II: 62 %) in der prozentualen Verbesserung des PCDAI-Scores zugunsten der ersten Proband*innengruppe darstellen (141).

Durch diese Ergebnisse lässt sich festhalten, dass eine Therapie mit AZA zwar prozentual unterlegen ist, jedoch kein signifikanter Unterschied zur Behandlung mit IFX besteht. Somit zeigt AZA zwar keine vergleichbare Effektivität bei Erhaltung der Remission, trotzdem lässt sich der Einsatz in der Erhaltungsphase befürworten.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch durch die geringe Teilnehmer*innenzahl und die fehlende Randomisierung der vorliegenden Studie limitiert. Hierdurch wurden Patient*innen mit höheren Werten betreffend das fäkale Calprotectin, das CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit und einem vermehrten Auftreten von Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt der IFX-Gruppe zugeteilt (141).

Studien bei Erwachsenen unterstützen die Effektivität von AZA bei der Remissionserhaltung (162, 163), jedoch im Vergleich einer Mono- oder Kombinationstherapie mit IFX dürfte diese deutlich geringer ausfallen, wie in der SONIC-Studie dargestellt wird (92).

Die Untersuchungen in „Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease“ von Walters et al. (2014) zeigen beim Vergleich der Remissionsraten zwischen der ersten Gruppe (TNF- α -Blocker-Therapie) und der zweiten Gruppe (Immunomodulator), wie in Tabelle 26 in Kapitel 3.5 ersichtlich, zugunsten der ersten Gruppe einen signifikanten Unterschied, welcher zwischen der zweiten Gruppe und der dritten Gruppe (keine Immuntherapie) nicht auftritt (89).

Das bedeutet, dass bei Erhaltung der Remission eine TNF- α -Blocker-Therapie einem Einsatz mit Immunomodulatoren überlegen ist und somit präferiert werden sollte. Außerdem besitzt eine frühe Anwendung einer TNF- α -Blocker-Monotherapie einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Remissionsrate gegenüber einer späteren Erweiterung mit einer TNF- α -Blocker-Therapie.

Anders als in den oben angeführten Studien wird in den nachfolgend beschriebenen Studien lediglich eine Kombinationstherapie, bestehend aus IFX und AZA, angewendet und mit unterschiedlichen alternativen Therapiekonzepten (87, 133, 134, 136) oder Basisdaten (137) verglichen. Hierbei zeigt sich, dass der Einsatz einer Kombinationstherapie in der Erhaltungsphase Vorteile gegenüber anderen Kombinationstherapien, in welchen IFX nicht genutzt wird, mit sich bringt.

Bei Einsatz einer Kombinationstherapie in „Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn’s Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment“ von Kang et al. (2016) zeigt sich nach Anwendung unterschiedlicher Therapieansätze in der Induktionsphase (Gruppe I: IFX + AZA, Gruppe II: CS + AZA) und identer Therapie in der Erhaltungsphase (IFX + AZA) ein signifikanter Unterschied des PCDAI-Scores zugunsten der ersten Gruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied in den erreichten Remissionsraten (siehe Tabelle 26, Kapitel 3.5).

Dennoch lässt sich auch bezüglich der relativen Remissionsraten ein Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen aufzeigen (Gruppe I: 79 %; Gruppe II: 89 %) (136).

Dies lässt den möglichen Rückschluss zu, dass eine Induktionstherapie mit IFX in der Induktion gegenüber einer Therapie ohne IFX auch einen positiven Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf ausüben kann, jedoch beide Therapieansätze hohe Remissionsraten und Verbesserungen des PCDAI-Scores erzielen.

In der Studie „Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease“ von Kierkuś et al. (2015) lässt sich kein signifikanter Unterschied des PCDAI-Scores, wie in Tabelle 26, Kapitel 3.5 ersichtlich, erkennen, jedoch sind die prozentualen Verbesserungen des PCDAI-Scores in der IFX-Gruppe höher als in der Vergleichsgruppe (134).

Zwar zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen, jedoch muss der prozentuale Unterschied und die weiteren Vorteile der Kombinationstherapie, bestehend aus IFX und AZA, gegen die Nebenwirkungen von AZA, zu denen unter anderem Krebserkrankungen und Lymphome zählen, abgewogen werden (2).

Einen besonderen Fall stellt hierbei die Arbeit „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“ von Jongsma et al. (2020) dar.

Dabei zeigt sich unter der Berücksichtigung von Behandlungseskalationen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Remissionsrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($P = 0,004$) zugunsten der Erstlinientherapie mit IFX.

Bei Ausschluss der Behandlungseskalationen kann diese Beobachtung bezüglich der Remissionsrate als auch des PCDAI-Scores nicht mehr nachgewiesen werden kann (133). Das Fehlen einer Behandlungseskalation wie die Notwendigkeit einer Steroidbehandlung, einer Steigerung der IFX-Dosis, ein erneuter Beginn der Therapie mit IFX aufgrund eines Rückfalls nach Beendigung der Standardtherapie oder der Einsatz eines anderen

Biologikums bedeutet eine nicht zu vernachlässigende Entscheidungsgrundlage zugunsten einer IFX-Therapie.

In der Studie „Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children“ von Hyams et al. (2007) wird in der Erhaltungsphase einer Kombinationstherapie mit IFX und AZA aber auch weiteren Immunmodulatoren wie MTX und 6-MP bei einem unterschiedlichen Intervall der IFX-Dosis verglichen. Hierbei zeigen sich signifikante Vorteile bezüglich der erreichten Remissionsraten und der Verbesserung des PCDAI-Scores bei einem kürzeren gegenüber einem längeren Intervall (87).

Somit dürfte ein 8-wöchiges Intervall einer Kombinationstherapie beim Erreichen von Therapiezielen einem 12-wöchigen überlegen sein.

Einige Studien (138–140, 143, 144) vergleichen die erzielten Behandlungsergebnisse durch IFX mit den Basiswerten der Studienteilnehmer*innen. Wie in Tabelle 26, Kapitel 3.5 dargestellt, lassen sich bei Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse der Erhaltungsphase zu den Ausgangswerten signifikante Verbesserungen des PCDAI-Scores (139, 143, 144) zugunsten IFX erkennen oder eine relative Verbesserung der Remissionsrate (138–140, 143, 144) oder des PCDAI-Scores darstellen (143, 144).

Mit Hilfe einer IFX-Monotherapie lassen sich somit effektive Resultate bei Erhaltung einer Remission erzielen.

Da sich die Studienlage seit 2007 (130) bezüglich einer Monotherapie mit IFX nicht wesentlich verändert hat, beruht diese Aussage auf Basis von Studien mit niedrigem Evidenzlevel.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich sowohl AZA, IFX als auch eine Kombinationstherapie, bestehend aus IFX, AZA und anderen Immunmodulatoren, für die Erhaltung einer Remission eignen.

Jedoch basiert diese Interpretation bezüglich AZA lediglich auf einer klinischen Studie (141) sowie einer prospektiven Beobachtungsstudie (135) mit einer niedrigen Studienteilnehmer*innenzahl und durchgeführt als Kombinationstherapie mit EEN oder Steroiden.

Somit kann die Anwendung von AZA nicht mit einer besseren Studienlage bei Kindern begründet werden, sondern beruht weiterhin, wie schon im „Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease“ (130) angeführt, auf einer Orientierung an das Behandlungsschema für Erwachsene.

Eine Kombinationstherapie dürfte sich aufgrund der reduzierten Antikörperbildung gegenüber IFX im Vergleich mit IFX-Monotherapie als vorteilhaft erweisen, die Entscheidung sollte jedoch spezifisch für jede einzelne Person abgewogen werden. Außerdem kann im Rahmen einer aus IFX und AZA zusammengesetzten

Kombinationstherapie auch eine Absetzung von AZA, je nach zur Überprüfung der Krankheit angewendeten Parametern, angedacht werden.

4.3 Limitationen

Ein Großteil der für diese Arbeit evaluierten Studien wurden in Form von Beobachtungsstudien durchgeführt, da sich für das Krankheitsbild Morbus Crohn in der Pädiatrie derzeit nur wenige RCTs finden lassen.

Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist insofern eingeschränkt, da bei den inkludierten Studien sowohl unterschiedliche Kombinationstherapien angewendet als auch verschiedene Vergleichsgruppen herangezogen wurden.

Des Weiteren ist die Aussagekraft bezüglich einer Monotherapie von AZA limitiert, da in dem als Einschlusskriterium angegebenen Zeitraum für die Induktion keine Studie und für die Erhaltungsphase zwei Studien (135, 141) gelistet wurden. Zudem wird in der Leitlinie ECCO-ESHAGAN eine Verwendung von AZA als Monotherapie zur Induktion nicht empfohlen.

Weiters findet in den momentan aktuellen Guidelines (2, 51) eine Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie nicht mehr auf der alleinigen Benutzung der Aktivitätsindices (CDAI und PCDAI) statt, sondern schließt verschiedene, laborchemische Parameter wie CRP, fäkales Protein sowie endoskopische oder histologische Einschätzungen mit ein (161, 164–167).

Dies basiert auf der Erkenntnis, dass Patient*innen weiterhin endoskopische Merkmale eines aktiven Morbus Crohn aufweisen können, obwohl mit einer Beurteilung mit Hilfe von CDAI oder PCDAI eine „klinische Remission“ festgestellt wird (168).

Trotz des in einigen Studien zum Teil angewendeten adäquateren wPCDAI-Scores, ist eine Beurteilung der therapeutischen Effektivität durch den PCDAI oder wPCDAI (74, 169), für eine Bewertung limitiert (2, 74, 170).

Ein weiterer Punkt, der bei Interpretation der Ergebnisse beachtet werden sollte, ist die fehlende Unterscheidung der Ergebnisse in der Studie von Walters et al. (2014) „Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children With Crohn’s Disease“ zwischen AZA und MTX sowie IFX und anderen TNF- α -Blockern (Studienbeginn: 14/68 AZA; 40/68 6-MP; 14/68 MTX) (89).

Ebenso besteht bei Auswertung der Ergebnisse in der Studie Kierkuś et al. (2015) mit dem Titel „Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease“ (134) eine fehlende Unterscheidung des Kombinationspräparates (MTX, AZA) von IFX.

Eine ähnliche Problematik besteht in der Studie „Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn’s Disease in Children“ von Hyams

et al. (2007), in welcher beim Kombinationspräparat (AZA, MTX, 6-MP) von IFX keine Unterscheidung bei Beurteilung der Ergebnisse getroffen wird.

Für diese drei Studien besteht durch die fehlende Differenzierung zwischen den Medikamenten die Möglichkeit einer Verfälschung der ausgewählten Ergebnisse.

5 Fazit

Morbus Crohn, eine Form der inflammatorischen Darmerkrankungen, weist in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz auf, wobei Kinder und Jugendliche in besonderem Ausmaß als Betroffene aufscheinen.

Um die derzeitige Studienlage zur Wirksamkeit medikamentöser Behandlungsstrategien bei pädiatrischen Patient*innen mit moderatem bis schweren Morbus Crohn darzustellen, wurden im Rahmen dieser Arbeit, aufbauend auf Resultate der Studie „Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease“ von Wilson et al. (2010), Behandlungsergebnisse von IFX jenen von AZA gegenübergestellt. In Folge wurden die bei Anwendung in der Induktions- und Erhaltungsphase erhobenen Daten miteinander verglichen.

Über eine systematische Recherche in der Datenbank PubMed konnten 14 Arbeiten erhoben werden, wobei für AZA sechs und für IFX acht Studien gelistet und zur weiteren Analyse herangezogen wurden.

Für die Überprüfung der Effektivität wurde die Veränderung der Remissionsraten über den PCDAI-Score bzw. die Veränderung des PCDAI-Scores selbst ausgewertet und mit den gängigen Empfehlungen der derzeit geltenden Leitlinien verglichen.

Veränderungen der Remissionsrate und des PCDAI-Scores wurden, je nach Studienaufbau, mit anderen Therapiekonzepten oder den darin angeführten Ausgangsdaten verglichen.

Infolge der für den angegebenen Zeitraum limitierten Studienlage zu AZA ist eine Aussage zur Verwendung von AZA für Kinder und Jugendliche in der Induktionsphase schwer möglich, ein Einsatz wird jedoch in der pädiatrischen Leitlinie ECCO-ESPHAGAN nicht empfohlen.

Diesbezüglich lassen sich im Vergleich zu den Resultaten der Studie von Wilson et al. (2010) keine veränderten Schlüsse ziehen.

Hingegen finden sich neue Ergebnisse bezüglich der Verwendung von AZA in Kombination mit IFX zur Einleitung der Remission. Diese Kombinationstherapie hat gegenüber alternativen Ansätzen wie EEN, Steroiden oder anderen Immunmodulatoren einen Effektivitätsvorteil.

Ähnliche Ergebnisse lassen sich bei Einschätzung der Effektivität in der Erhaltungsphase feststellen, wobei hier der Einsatz von AZA, anders als in der Induktionsphase, einen alternativen Therapieweg für die Verwendung von IFX bietet.

Dennoch überwiegt die Effektivität einer Monotherapie von IFX im Vergleich zu AZA als auch zu anderen alternativen Therapiemethoden, wie z.B. MTX.

Durch das nachgewiesene erhöhte Risiko der Entwicklung von Lymphomen oder anderen Krebserkrankungen sollte das Prozedere einer Behandlung immer individuell auf die erkrankte Person abgestimmt werden.

Im Gegensatz zur Induktionstherapie sollte in der Erhaltungstherapie die Dosierung und Anzahl der verwendeten Medikamente zur Vermeidung von Nebenwirkungen zurückgefahren werden. Somit kann in der Erhaltungsphase bei stabilen klinischen Parametern eine Beendigung der Kombinationstherapie laut verschiedenen klinischen Studien angedacht werden.

Da ein Teil der pädiatrischen Leitlinien infolge der limitierten Studienlage für Kinder und Jugendliche aus Erkenntnissen von Behandlungen Erwachsener hergeleitet werden muss, bedarf es zukünftig weiterer, multizentrisch prospektiver Vergleichsstudien, die die Wirksamkeit von AZA und IFX in der Einleitung und Erhaltung in Form einer Kombinations- als auch Monotherapie untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. REGIONAL ILEITISA PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. JAMA. 1932 October; 99(16): 1323-1929. doi: 10.1016/0002-9343(52)90025-9.
2. van Rheenen 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. 2021 Februar; 15(2): 171-194. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
3. Rodeck B, Zimmer KP. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2nd ed. Berlin: Springer; 2008.
4. Peppercorn MA, Cheifetz AS. [Review].; 2021 [cited 2022 Juli 3. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease>.
5. Baldassano RN, Piccoli DA. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN PEDIATRIC AND ADOLESCENT PATIENTS. Gastroenterology Clinics of North America. 1999 Juni; 28(2): 445-458. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70064-9.
6. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths M. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. Inflammatory Bowel Diseases. 2011 Januar; 17(1): 423-439. doi: 10.1002/ibd.21349.
7. Bernstein CN, Wajda A, Svenson W, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada. American Journal of Gastroenterology. 2006 Juli; 101(7): 1559-1568. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x.
8. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large, population-based study in Sweden. Gastroenterology. 1991 Februar; 100(2): 350-358. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90202-v](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(91)90202-v).
9. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, Broekaert I, Benninga MA, Dolinsek J, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. Journal of Crohn's and Colitis. 2020 August; 14(8): 1119-1148. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa037.
10. Ananthakrishnan N, Khalili , Higuchi M, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's

Disease. *Gastroenterology*. 2012 März; 142(3): 482-489. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.04.

11. Engelmann G, Wirth S, Dockter G, Sitzmann FC. *Gastroenterologie und Hepatologie*. In Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie*. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 265-319.
12. Keller KM. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen. In: *Pädiatrie*. In Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, editors. *Pädiatrie Grundlage und Praxis*. Heidelberg: Springer; 2019. p. 1-9.
13. Baenkler HW, Bieber , Brandt , Chatterjee. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4th ed. Arastéh , editor. Stuttgart: Thieme; 2018.
14. Knoflach P. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Neues zur Ätiopathogenese. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2014 März; 12(3): 7-10.
15. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Juni; 92(7): 1088-1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
16. Jakobsen C, Paerregaard , Munkholm P, Wewer V. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease — A population based study 2007–2009. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013 Februar; 7(1): 79-88. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.024.
17. Kaplan G, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The Risk of Developing Crohn's Disease After an Appendectomy. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 November; 103(11): 2925-2931. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x.
18. Kronman MP, Zaoutis E, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics*. 2012 October; 130(4): 794-803. doi: 10.1542/peds.2011-3886.
19. Cornish JA, Tan E, Smillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 September; 103(9): 2394-2400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x.
20. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease.

Gastroenterology. 2012 Juli; 143(5): 1199-1206. doi:
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.096>.

21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006 November; 81(11): 1462-1471. doi: 10.4065/81.11.1462.
22. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in Dietary Consumption of Fatty Acids, Vegetables, and Fruits Are Associated With Risk for Crohn's Disease in Children. *American Journal of Gastroenterology*. 2007 September; 102(9): 2016-2025. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x.
23. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *American Journal of Gastroenterology*. 2011 April; 106(4): 563-573. doi: 10.1038/ajg.2011.44.
24. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005 Februar; 54(3): 357-363. doi: 10.1136/gut.2004.054353.
25. Wallace KL, Zheng LB, Yoshitake K, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 Januar; 20(1): 6-21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6.
26. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016 Oktober; 152(2): 313-321. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
27. Weller S. [Press release].; 2011 [cited 2022 August 19. Available from: <https://idw-online.de/en/news491248>.
28. Reißig S, Tang Y, Nikolaev A, Gerlach K, Wolf C, Davari K, et al. Elevated levels of Bcl-3 inhibits Treg development and function resulting in spontaneous colitis. *Nature Communications*. 2017 April; 8(1): 15069. doi: 10.1038/ncomms15069.
29. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Gastroenterology*. 2007 May; 132(5): 1575-1588. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8.

30. Meixlsperger S, Münz C. Morbus Crohn—a disease of failing macroautophagy in the immune system? *International Immunology*. 2009 November; 21(11): 1205-1211. doi: 10.1093/intimm/dxp096.
31. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*. 2015 November; 169(11): 1053-1060. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982.
32. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004 Juni; 18(3): 509-523. doi: 10.1016/s1521-6918(04)00010-1.
33. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mai; 114(19): 331-338. doi: 10.3238/arztebl.2017.0331.
34. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Archives of Disease in Childhood*. 2003 November; 88(11): 995-1000. doi: 10.1136/adc.88.11.995.
35. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010 Juni; 16(6): 953-961. doi: 10.1002/ibd.21152.
36. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LTM, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Inflammatory bowel disease*. 2002 Juli; 51(1): 26-29. doi: 10.1136/gut.51.1.26.
37. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JC, et al. Attained adult height after childhood asthma: Effect of glucocorticoid therapy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997 April; 99(4): 466-474. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70072-1.
38. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*. 1993 Juli; 34(7): 939-943. doi: 10.1136/gut.34.7.939.
39. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA, et al. Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010 April; 16(4): 638-644. doi: 10.1002/ibd.21099.

40. Pfefferkorn MD, Marshall FE, Saeed SA, Splawski JB, Linden BC, Weston BF. NASPGHAN Clinical Report on the Evaluation and Treatment of Pediatric Patients With Internal Penetrating Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013 September; 57(3): 394-400. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ef850.
41. Oberhuber G, Stangl PC, Vogelsang H, Schober E, Herbst F, Gasche C. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Archiv volume*. 2000 September; 437(3): 293-297. doi: 10.1007/s004280000226.
42. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, et al. Risk Factors for Initial Surgery in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006 April; 130(4): 1069-1077. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.003.
43. Gupta N, Bostrom G, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, et al. Presentation and Disease Course in Early- Compared to Later-Onset Pediatric Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 August; 103(8): 2092-2098. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02000.x.
44. Schaefer ME, Machan JT, Kawatu D, Langton CR, Markowitz J, Crandall W, et al. Factors that determine risk for surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010 September; 8(9): 789-94. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.021.
45. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural History of Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012 August; 46(7): 581-589. doi: MCG.0b013e318247c32f.
46. Peneua A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, et al. Mortality and Cancer in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Oktober; 108(10): 1647-1653. doi: 10.1038/ajg.2013.242.
47. Freeman. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008 März; 14(12): 1810-1811. doi: 10.3748/wjg.14.1810.
48. [Review].; 2022 [cited 2022 August 9. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-complications-of-inflammatory-bowel-disease-in-children-and-adolescents>.
49. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993 September; 105(3): 681-91. doi: 10.1016/0016-5085(93)90883-e.

50. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998 Dezember; 95(6): 1523-1527. doi: 10.1016/s0016-5085(88)80072-6.
51. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Digmaß A, Eehalt R, et al. [Leitlinie].; 2021 [cited 2022 Juni 20. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004I_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2022-04.pdf.
52. 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. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014 Juni; 58(6): 795-806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
53. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014 Dezember; 52(12): 1431-1484. doi: 10.1055/s-0034-1385199.
54. El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, Sood M, Miranda A. Red Flags in Children with Chronic Abdominal Pain and Crohn's Disease—A Single Center Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2012 Oktober; 162(4): 783-787. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.014.
55. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016 September; 11(1): 3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
56. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology HaN(. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005 Juli; 41(1): 1-7. doi: 10.1097/01.MPG.0000163736.30261.82.
57. Higuchi LM, Bousvaros A. [Review].; 2022 [cited 2022 Juni 14. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease-in-children>.
58. Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, Lotowska JM, Sobaniec-Lotowska , Lebensztejn D. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease. *Advances in Medical Sciences*. 2019 März; 64(1): 9-14. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.001.

59. Mosli M, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Juni; 110(6): 802-819. [dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.120](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120).
60. Aljomah G, Baker SS, Schmidt K, Alkhouri R, Kozielski R, Zhu L, et al. Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018 September; 67(3): 351-355. doi: 10.1097/MPG.0000000000002002.
61. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Juli; 341 :c3369. doi: 10.1136/bmj.c3369.
62. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martin-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018 September; 67(3): 414-430. doi: 10.1097/MPG.0000000000002092.
63. Friedlander JA, Liu QY, Sahn B, Kooros K, Walsh CM, Kramer RE, et al. NASPGHAN Capsule Endoscopy Clinical Report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017 März; 64(3): 485-494. doi: 10.1097/MPG.0000000000001413.
64. Alison M, Kheniche A, Azoulay R, Roche S, Sebag G, Belarbi N. Ultrasonography of Crohn disease in children. *Pediatric Radiology*. 2007 September; 37(11): 1071-1082. doi: 10.1007/s00247-007-0559-1.
65. Toma P, Granata C, Magnano G, Barabino A. CT and MRI of paediatric Crohn disease. *Pediatric Radiology*. 2007 November; 37(11): 1083-1092. doi: 10.1007/s00247-007-0647-2.
66. North American Society for Pediatric Gastroenterology HaN, America CFo, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007 Mai; 44(5): 653-674. doi: 10.1097/MPG.0b013e31805563f3.

67. Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009 Juli; 24(170): 2-6. doi: 10.3109/00365528909091339.
68. Matsui T, Yao T, Sakurai T, Yao K, Hirai F, Matake H, et al. Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation. *Journal of Gastroenterology*. 2003 Juli; 38(7): 647-655. doi: 10.1007/s00535-003-1117-8.
69. Berger TD, Lee HM, Padmanaban LR, Win E, Yerushalmy-Feler A, Hojsak I, et al. Clinical Features and Outcomes of Paediatric Patients With Isolated Colonic Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022 Februar; 74(2): 258-266. doi: 10.1097/MPG.0000000000003335.
70. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998 Oktober; 115(4): 822-829. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70252-5.
71. 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. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011 Juni; 17(6): 1314-1321. doi: 10.1002/ibd.21493.
72. 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 Mai; 12(4): 439-447. PMID: 1678008.
73. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005 Oktober; 41(4): 416-421. doi: 10.1097/01.mpg.0000183350.46795.42.
74. Turner D, Levine A, Walters T, Focht G, Otley A, López VN, et al. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017 Februar; 64(2): 254-260. doi: 10.1097/MPG.0000000000001227.
75. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mai; 114(19): 331-338. doi: 10.3238/arztebl.2017.0331.

76. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: Comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010 April; 16(12): 2131-2136. doi: 10.1002/ibd.21300.
77. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Miheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013 September; 7(8): 653-669. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.005.
78. Koutroumpakis E, Katsanos H. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *The Saudi Journal of Gastroenterology*. 2016 Mai; 22(3): 183-191. doi: 10.4103/1319-3767.182455.
79. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989 Jan; 30(7): 983-989. doi: 10.1136/gut.30.7.983.
80. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 Mai; 6(2): 33-42. doi: 10.4291/wjgp.v6.i2.33.
81. Zitomersky , Bousvaros. [Review].; 2022 [cited 2022 Juni 16. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medical-therapies-for-crohn-disease-in-children-and-adolescents>.
82. Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clinical Nutrition*. 2018 Januar; 38(1): 80-89. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.020.
83. Wagner N. Neue Entwicklungen in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmkrankheiten. *Monatsschrift Kinderheilkunde* volume. 2015 Mai; 163(6): 540-549. doi: 10.1007/s00112-014-3280-9.
84. Day AS, Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 Juni; 21(22): 6809-6816. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6809.
85. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology* volume. 2014 April; 49(4): 638-645. doi: 10.1007/s00535-013-0815-0.

86. Kappelman MD, Bousvaros A, Hyams J, Markowitz J, Pfefferkorn M, Kugathasan S, et al. Intercenter variation in initial management of children with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007 Juli; 13(7): 890-895. doi: 10.1002/ibd.20121.
87. 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 März; 132(3): 863-873. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.003.
88. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion Jr WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012 August; 143(2): 365-374. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046.
89. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2014 Februar; 146(2): 383-391. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.027.
90. Kugathasan S, Denso LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017 April; 389(10080): 1710-1718. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3.
91. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Juli; 15(11): 1699-1708. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01102.x.
92. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Matzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 April; 362(15): 1383-1395. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
93. Martínez F, Pastor M, Garrigues V, Ponce J. Adverse effects of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2001 Dezember; 93(12): 769-778. PMID: 11995359.
94. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998 Oktober; 115(4): 813-821. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70251-3.

95. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002 Juli; 16(7): 1225-1232. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01297.x.
96. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Inflammatory bowel disease*. 2005 Juli; 54(8): 1121-1125. doi: 10.1136/gut.2004.049460.
97. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Januar; 9(1): 36-41. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.016.
98. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*. 2000 Juni; 118(6): 1025-1030. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70354-4.
99. Kader HA, Wenner WJ, Telega GW, Maller ES, Baldassano RN. Normal Thiopurine Methyltransferase Levels Do Not Eliminate 6-mercaptopurine or Azathioprine Toxicity in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2000 Juni; 30(4): 409-413. doi: 10.1097/00004836-200006000-00011.
100. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *American Journal of Human Genetics*. 1980 September; 32(5): 651-662. PMID: 7191632.
101. Reuther LO, Sonne J, Larsen N, Dahlerup JF, Thomsen OO, Schmiegelow K. Thiopurine methyltransferase genotype distribution in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002 Dezember; 17(1): 65-68. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01403.x.
102. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate Treatment in Pediatric Crohn Disease Patients Intolerant or Resistant to Purine Analogues. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009 Mai; 48(5): 526-530. doi: 10.1097/MPG.0b013e318196df3e.
103. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: An 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011 Dezember; 17(12): 2521-2526. doi: 10.1002/ibd.21653.

104. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman A, Baldassano R, et al. Methotrexate Following Unsuccessful Thiopurine Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007 Dezember; 102(12): 2804-2812. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01474.x.
105. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 August; 2014(8): CD006884. doi: 10.1002/14651858.CD006884.pub2.
106. Pfefferkorn MD, Marshallack FE, Saeed SA, Splawski JB, Linden BC, Weston BF. NASPGHAN Clinical Report on the Evaluation and Treatment of Pediatric Patients With Internal Penetrating Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013 September; 57(3): 392-400. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ef850.
107. Levine A, Kori M, Kierkus J, Boneh RS, 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. *Inflammatory bowel disease*. 2019 Januar; 68(2): 239-247. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315199.
108. Hildebrand H, Berg NO, Hoevels J, Ursing B. Treatment of Crohn's disease with metronidazole in childhood and adolescence. Evaluation of a six months trial. *Gastroenterol Clin Biol*. 1980 Januar; 4(1): 19-25. PMID: 6989700.
109. Frøslie , Jahnsen , Moum A, Vatn H. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Norwegian Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2007 Juni; 133(2): 412-422. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.051.
110. Hanauer SB, Strömber U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004 Mai; 2(5): 379-388. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00122-3.
111. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 August; 369(8): 711-721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
112. Sandborn WJ, Colombe JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 November; 353(18): 1912-1925. doi: 10.1056/NEJMoa043335.

113. Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 August; 369(8): 775-6. doi: 10.1056/NEJMe1307415.
114. dccv. [Online].; 2014 [cited 2022 August 9. Available from: <https://www.dccv.de/betroffene-angehoerige/medizinische-grundlagen/basiswissen/wirkstoffgruppen-medikamente/biologika/>.
115. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 November; 375(20): 1946-1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
116. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2012 Oktober; 367(18): 1519-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203572.
117. Sandborn WJ, Feagan BF, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2008 Oktober; 135(4): 1130-1141. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.014.
118. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne , Armuzzi , et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020 Februar; 14(2): 155-168. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz187.
119. Chavannes , Martinez-Vinson , Hart , Kaniki N, Chao CY, Lawrence , et al. Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Mai; 13(5): 578-584. doi: 10.1097/MPG.0000000000002362.
120. Dayan R, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019 Juli; 69(1): 61-67. doi: 10.1097/MPG.0000000000002362.
121. Yamamoto , Watanabe. Surgery for luminal Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 Januar; 20(1): 78-90. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.78.
122. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs M, Cilissen M, Engels L, et al. Influence of Phenotype at Diagnosis and of Other Potential Prognostic Factors on the Course of Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2009 Februar; 104(2): 371-383. doi: 10.1038/ajg.2008.38.

123. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA*. 2013 Mai; 309(20): 2150-2158. doi: 10.1001/jama.2013.4466.
124. Zitomersky , Bousvaros. [Review].; 2022 [cited 2022 Juli 1. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-crohn-disease-in-children-and-adolescents>.
125. Regueiro , Velayos , Greer B, Bougatsos , Chou , Sultan , et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017 Januar; 152(1): 277-295. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.039.
126. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009 Oktober;(4): CD006873. doi: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.
127. Herfarth H. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy to Prevent Crohn's Disease Recurrence After Surgery. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 Februar; 12(9): 1503-1506. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.014.
128. Nguyen C, Loftus Jr. V, Hirano , Falck-Ytter , Singh , Sultan. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2016 November; 152(1): 271-275. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.038.
129. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 Oktober; 99(4): 956-63. doi: 10.1016/0016-5085(90)90613-6.
130. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010 Februar; 50(1): 14-34. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92caa.
131. Hardin A, Hackell JM, COMMITTEE ON PRACTICE AND AMBULATORY MEDICINE , Simon R, Boudreau DA, Baker CN, et al. Age Limit of Pediatrics. *Pediatrics*. 2017 September; 140(3): e20172151. doi: 10.1542/peds.2017-2151.
132. Harris M, Taylor G, Jackson D. *Clinical Evidence Made Easy: The Basics of Evidence-Based Medicine*. 1st ed. Chatham-Kent: Scion Publishing Ltd; 2014.
133. Jongsma ME, Ardoom MA, Cozijne 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. *Inflammatory bowel disease*. 2020 Dezember; 71(1): 34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322339.

134. Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, et al. Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015 Mai; 60(5): 580-585. doi: 10.1097/MPG.0000000000000684.
135. Giugliano , Strisciuglio , Martinelli , Andrezzi , Cenni , Campione , et al. Does Azathioprine induce endoscopic and histologic healing in pediatric inflammatory bowel disease? A prospective, observational study. *Digestive and Liver Disease*. 2017 November; 50(3): 240-246. doi: 10.1016/j.dld.2017.10.017.
136. Kang , Choi Y, Kim S, Kim , Lee M, Choe. Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016 April; 10(11): 1279-1286. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw086. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw086.
137. Jeong , Kim , Kwon , Seonwoo K, Seo W, Choe H, et al. Discontinuation of Azathioprine could be considered in pediatric patients with Crohn's disease who have sustained clinical and deep remission. *Scientific Reports*. 2022 Januar; 12(1): 507. doi: 10.1038/s41598-021-04304-6.
138. Tajiri , Motoya , Kinjo , Maemoto , Matsumoto , Sato , et al. Correction: Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. *PLoS ONE*. 2022 April; 17(4): e0261932. doi: 10.1371/journal.pone.0261932.
139. DeBoer D, Lee M, Herbert , Long , Thayu , Griffin , et al. Increases in IGF-1 After Anti-TNF- α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 März; 103(3): 936-945. doi: 10.1210/jc.2017-01916.
140. Griffin M, Thayu , Baldassano N, DeBoer D, Zemel S, Denburg R, et al. Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Juli; 100(7): 2630-2639. doi: 10.1210/jc.2014-4152.
141. Olbjørn , Nakstad B, Småstuen C, Thiis-Evensen , Vatn MH, Perminow. Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn's disease. Predictors of clinical outcome in a

- population-based cohort of newly diagnosed patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014 Oktober; 49(12): 1425-1431. doi: 10.3109/00365521.2014.966316.
142. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska , Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012 Mai; 24(5): 495-500. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835159f2.
 143. Szabó , Kökönyei , Arató , Dezsofi , Molnár , Müller E, et al. Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 August; 8(8): 747-755. 10.1016/j.crohns.2013.12.020.
 144. Tiemi J, Komati S, Sdepanian L. Effectiveness of Infliximab in Brazilian Children and Adolescents With Crohn Disease and Ulcerative Colitis According to Clinical Manifestations, Activity Indices of Inflammatory Bowel Disease, and Corticosteroid Use. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010 Juni; 50(6): 628-633. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181bbf481.
 145. Group OLoEW. Oxford Centre for Evidence-Based Medicin. [Online].; 2011 [cited 2022 Juli 25. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>.
 146. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 April;(4): CD000545.
 147. Markowitz , Grancher , Kohn , Lesser , Daum , The Pediatric 6MP Collaborative Group. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000 Oktober; 119(4): 895-902. doi: 10.1053/gast.2000.18144.
 148. Cohen-Dolev , Sladek , Hussey , Turner , Veres , Koletzko , et al. Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease: Results From the GROWTH CD Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018 März; 12(3): 306-312. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx150.
 149. Navarro A, Hanauer B, Kirschner S. Effect of Long-term Low-dose Prednisone on Height Velocity and Disease Activity in Pediatric and Adolescent Patients with Crohn

- Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007 September; 45(3): 312-318. doi: 10.1097/MPG.0b013e31805b82c6
150. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Oktober;(10): CD000067. . doi: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.
151. Jaspers J, Verkade J, Escher C, de Ridder , Taminiau JAJM, Rings EHHM. Azathioprine Maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006 September; 12(9): 831-836. doi: 10.1097/01.mib.0000232470.00703.67.
152. Riello , Talbotec , Garnier-Lengliné , Pigneur , Svahn , Canioni , et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011 Oktober; 17(10): 2138-2143. doi: 10.1002/ibd.21612.
153. Boyle BM, Kappelman MD, Colletti RB, Baldassano RN, Milov DE, Crandall WV. Routine use of thiopurines in maintaining remission in pediatric Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 Juli; 20(27): 9185-9190. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9185.
154. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth Abnormalities Persist in Newly Diagnosed Children With Crohn Disease Despite Current Treatment Paradigms. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*:. 2009 Februar; 48(2): 168-174. doi: 10.1097/MPG.0b013e318175ca7f.
155. Hyams , Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Current Medical Research and Opinion*. 2011 Januar; 27(3): 651-662. doi: 10.1185/03007995.2010.547575.
156. deBruyn C, Jacobson K, El-Matary W, Carroll M, Wine E, Wrobel I, et al. Long-term Outcomes of Infliximab Use for Pediatric Crohn Disease: A Canadian Multicenter Clinical Practice Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018 Februar; 66(2): 268-273. doi: 10.1097/MPG.0000000000001672.
157. Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017 April; 46(2): 142-149. doi: 10.1111/apt.14106.

158. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 April; 362(15): 1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
159. Van Assche , Magdelaine–Beuzelin , D'Haens , Baert , Noman , Vermeire , et al. Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2008 Juni; 134(7): 1861-1868. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.004.
160. Sunseri , Hyams S, Lerer , Mack R, Griffiths AM, Otley R, et al. Retrospective Cohort Study of Methotrexate Use in the Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014 August; 20(8): 1341-1345. doi: 10.1097/MIB.0000000000000102.
161. Fernandes A, Verstraete G, Garnett A, Heyman B. Addition of Histology to the Paris Classification of Pediatric Crohn Disease Alters Classification of Disease Location. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016 Februar; 62(2): 242-245. doi: 10.1097/MPG.0000000000000967.
162. Mantzaris J, Christidou , Sfakianakis , Roussos , Koilakou , Petraki , et al. Azathioprine Is Superior to Budesonide in Achieving and Maintaining Mucosal Healing and Histologic Remission in Steroid-Dependent Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009 März; 15(3): 375-382. doi: 10.1002/ibd.20777.
163. D'Haens , Geboes , Rutgeerts. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999 November; 50(5): 667-671. doi: 10.1016/s0016-5107(99)80017-0.
164. Maaser , Sturm , Vavricka R, Kucharzik , Fiorino , Annese , et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Februar; 13(2): 144-164. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
165. Zou F, Wang X, GlitzaOliva IC, McQuade JL, Wang J, Zhang HC, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*. 2021 Januar; 9(1): e002058. doi: 10.1136/jitc-2020-002058.
166. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's

disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011 August; 34(8): 911-922. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04827.x.

167. Ferrante , Colombel , Sandborn J, Reinisch , Mantzaris J, Kornbluth , et al. Validation of Endoscopic Activity Scores in Patients With Crohn's Disease Based on a Post Hoc Analysis of Data From SONIC. *Gastroenterology*. 2013 November; 145(5): 978-986. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.010.
168. Peyrin-Biroulet , Reinisch , Colombel JF, Mantzaris J, Kornbluth , Diamond , et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2013 Dezember; 63(1): 88-95. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304984.
169. 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. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012 Januar; 18(1): 55-62. doi: 10.1002/ibd.21649.
170. Grover , Lewindon P. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015 Juni; 21(6): 1386-1391. doi: doi: 10.1007/s00535-013-0815-0.

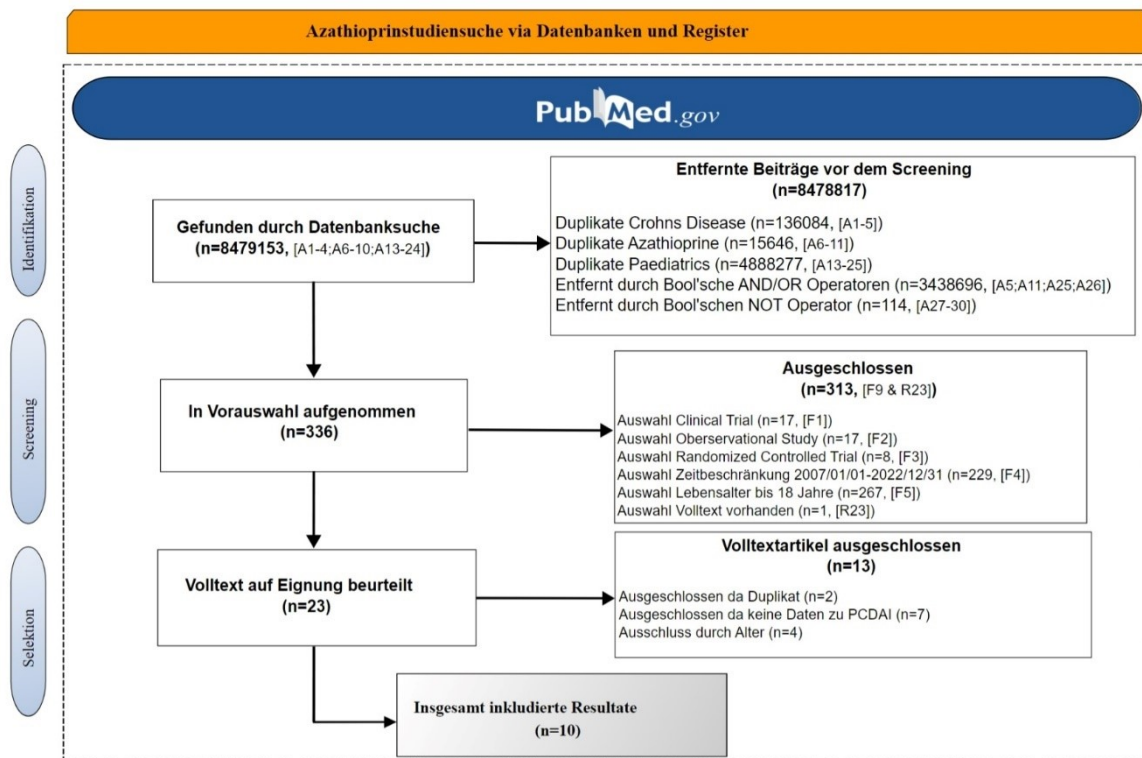
Anhang

A. Dokumentation

Details zur verwendeten PubMed Datenbank:

- URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- Suchdatum: 19.08.2022

A.1. Azathioprin PRISMA Diagramm



A.1.1. Pubmed Azathioprin Suchverlauf & Suchbegriffe

#	Eingabe	Treffer
1	"crohn disease"[MeSH Terms]	42936
2	"crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]	62961
3	"crohn disease"[All Fields]	44603
4	"crohn s disease"[All Fields]	48546
5	[1] OR [2] OR [3] OR [4]	62962
6	"azathioprin"[All Fields]	317
7	"azathioprine"[MeSH Terms]	15159
8	"azathioprine"[All Fields]	24242
9	"azasan"[All Fields]	6
10	"imuran"[All Fields]	344
11	[6] OR [7] OR [8] OR [9] OR [10]	24422
12	[5] AND [11]	2460
13	"child"[MeSH Terms]	2092844
14	"child"[All Fields]	2460214
15	"children"[All Fields]	1599934
16	"child s"[All Fields]	45917
17	"children s"[All Fields]	597403
18	"childrens"[All Fields]	21223
19	"childs"[All Fields]	13009
20	"paediatrics"[All Fields]	83375
21	"pediatrics"[MeSH Terms]	62581
22	"pediatrics"[All Fields]	560826
23	"paediatric"[All Fields]	120374
24	"pediatric"[All Fields]	582339
25	[13] OR [14] OR [15] OR [16] OR [17] OR [18] OR [19] OR [20] OR [21] OR [22] OR [23] OR [24]	3351762
26	[5] AND [11] AND [25]	450
27	[26] NOT "review"[Publication Type]	372
28	[26] NOT "review literature as topic"[MeSH Terms]	450
29	[26] NOT "review"[All Fields]	336
30	[26] NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	336

A.1.2. Pubmed Azathioprin Suchergebnisse nach Filteranwendung

Ausgewählter Suchbegriff:

```
(
  "crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[All Fields]
OR
  "crohn s disease"[All Fields] OR ("crohn"[All Fields] AND
  "disease"[All Fields])
AND ("azathioprin"[All Fields] OR "azathioprine"[MeSH Terms] OR
  "azathioprine"[All Fields] OR "azasan"[All Fields] OR
  "imuran"[All Fields])
AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR
  "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR
  "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR
  "childs"[All Fields] OR "paediatrics"[All Fields] OR
  "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR
  "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])
) NOT ("review"[Publication Type] OR
  "review literature as topic"[MeSH Terms] OR
  "review"[All Fields])
```

#	Filter	Treffer
F1	Clinical Trial	17
F2	Observational Study	17
F3	Randomized Controlled Trial	8
F4	from 2007/01/01 - 2022/12/31	229
F5	Child: birth-18 years	267
F6	[F1] & [F2]	34
F7	[F6] & [F3]	34
F8	[F7] & [F4]	28
F9	[F8] & [F5]	24

A.1.3. Pubmed Azathioprin selektierte Suchergebniss

Ausgewählter Suchbegriff:

```
(
  "crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[All Fields]
OR
  "crohn s disease"[All Fields] OR ("crohn"[All Fields] AND
  "disease"[All Fields])
AND ("azathioprin"[All Fields] OR "azathioprine"[MeSH Terms] OR
  "azathioprine"[All Fields] OR "azasan"[All Fields] OR
  "imuran"[All Fields])
AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR
  "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR
  "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR
  "childs"[All Fields] OR "paediatrics"[All Fields] OR
  "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR
  "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])
) NOT ("review"[Publication Type] OR
  "review literature as topic"[MeSH Terms] OR
  "review"[All Fields])
```

Ausgewählte Filter:

Clinical Trial & Observational Study & Randomized Controlled Trial
& from 2007/01/01 - 2022/12/31 & Child: birth-18 years

#	Titel	Aus-schluss	PMID
R1	Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.038.	A	3322728 3
R2	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. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322339.		3338433 5
R3	Bone density in pediatric Crohn's disease: A cross-sectional observation from South India. doi: 10.1007/s12664-017-0751-7.	RP	2863113 3
R4	Thiopurines are negatively associated with anthropometric parameters in pediatric Crohn's disease. doi: 10.3748/wjg.v24.i18.2036.	RP	2976054 6
R5	Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease. doi: 10.1097/MPG.0000000000000616.		2537386 3
R6	Does Azathioprine induce endoscopic and histologic healing in pediatric inflammatory bowel disease? A prospective, observational study. doi: 10.1016/j.dld.2017.10.017.		2917420 8
R7	Azathioprine therapy selectively ablates human Vδ2⁺ T cells in Crohn's disease. doi: 10.1172/JCI80840.	RP	2616822 3
R8	Endoscopic Recurrence 6 Months After Ileocecal Resection in Children With Crohn Disease Treated With Azathioprine. doi: 10.1097/MPG.0000000000001470.	D	2824820 9

R9	Is It Useful to Monitor Thiopurine Metabolites in Pediatric Patients with Crohn's Disease on Combination Therapy? A Multicenter Prospective Observational Study. doi: 10.1007/s40272-021-00439-1.		3370934 0
R10	Routine use of thiopurines in maintaining remission in pediatric Crohn's disease. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9185.	RP	2508309 3
R11	Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw086.		2709575 2
R12	Randomised clinical trial: individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohn's disease. doi: 10.1111/apt.12555.	A	2423703 7
R13	Baseline Wall Thickness Is Lower in Mucosa-Healed Segments 1 Year After Infliximab in Pediatric Crohn Disease Patients. doi: 10.1097/MPG.0000000000001222.		2705005 7
R14	Subtherapeutic Infliximab Trough Levels and Complete Mucosal Healing Are Associated With Sustained Clinical Remission After Infliximab Cessation in Paediatric-onset Crohn's Disease Patients Treated With Combined Immunosuppressive Therapy. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy021.		2947453 1
R15	Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw075.	D	2698084 0
R16	Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.027.		2416203 2
R17	Thiopurines related malignancies in inflammatory bowel disease: local experience in Granada, Spain. doi: 10.3748/wjg.v19.i30.4877.	A	2394659 2
R18	Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. doi: 10.1097/MPG.0000000000000684.		2556480 4
R19	Parenting stress predicts depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. doi: 10.1097/MEG.0000000000000149.	RP	2500374 6
R20	Genes implicated in thiopurine induced toxicity: Comparing TPMT enzyme activity with clinical phenotype and exome data in a paediatric IBD cohort. doi: 10.1038/srep34658.	RP	2770319 3
R21	Discontinuation of Azathioprine could be considered in pediatric patients with Crohn's disease who have sustained clinical and deep remission. doi: 10.1038/s41598-021-04304-6.		3501754 6
R22	Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303615.	A	2342409 7
R23	NUDT15 intermediate metabolisers are associated with lower loss of response in paediatric Crohn's disease patients treated by combination treatment with infliximab and azathioprine. doi: 10.1111/apt.16769.	V	3503204 7
R24	Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. doi: 10.1002/ibd.20788.	RP	1902389 9

Legende:

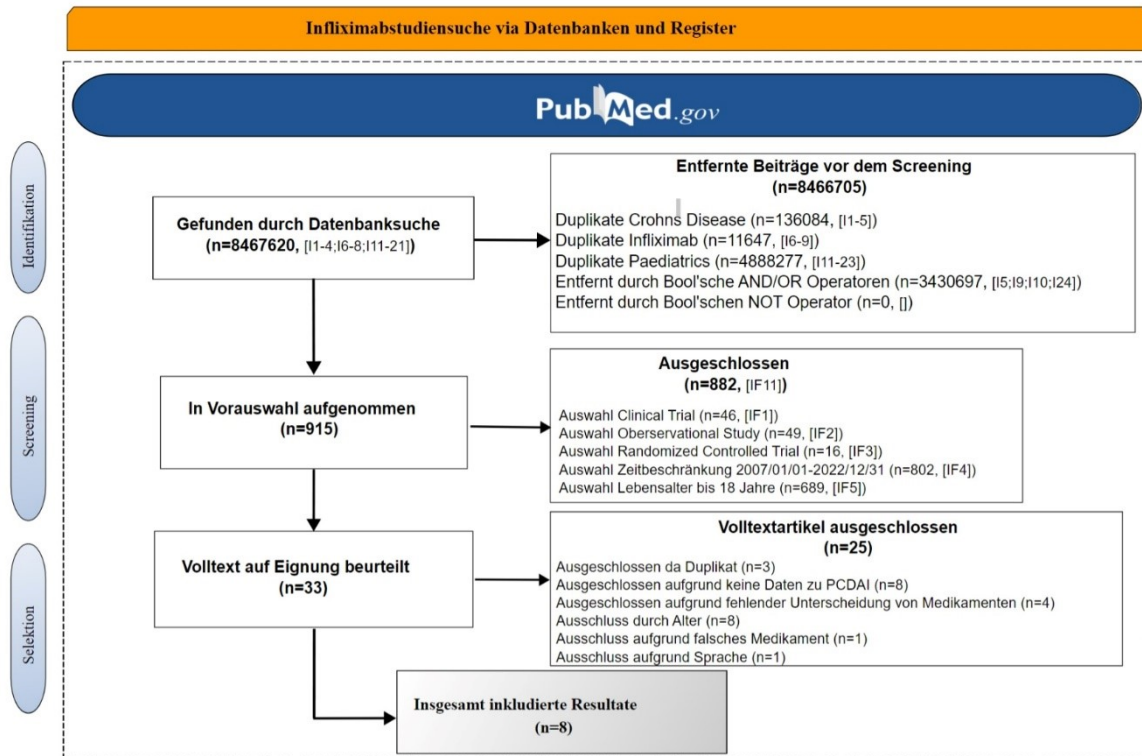
A...Ausschluss durch Alter

D...Duplikat

RP...keine Daten zu PCDAI

V...Volltext nicht verfügbar

A.2. Infliximab PRISMA Diagramm



A.2.1. Pubmed Infliximab Suchverlauf & Suchbegriffe

#	Eingabe	Treffer
I1	"crohn disease"[MeSH Terms]	42936
I2	"crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]	62961
I3	"crohn disease"[All Fields]	44603
I4	"crohn s disease"[All Fields]	48546
I5	[I1] OR [I2] OR [I3] OR [I4]	62962
I6	"infliximab"[MeSH Terms]	11612
I7	"infliximab"[All Fields]	16888
I8	"infliximab s"[All Fields]	35
I9	[I6] OR [I7] OR [I8]	16888
I10	[I5] AND [I9]	5020
I11	"child"[MeSH Terms]	2092844
I12	"child"[All Fields]	2460214
I13	"children"[All Fields]	1599934
I14	"child s"[All Fields]	45917
I15	"children s"[All Fields]	597403
I16	"childrens"[All Fields]	21223
I17	"childs"[All Fields]	13009
I18	"paediatrics"[All Fields]	83375
I19	"pediatrics"[MeSH Terms]	62581
I20	"pediatrics"[All Fields]	560826
I21	"paediatric"[All Fields]	120374
I22	"pediatric"[All Fields]	582339
I23	[I11] OR [I12] OR [I13] OR [I14] OR [I15] OR [I16] OR [I17] OR [I18] OR [I19] OR [I20] OR [I21] OR [I22]	3351762
I24	[I10] AND [I23]	915

A.2.2. Pubmed Infliximab Suchergebnisse nach Filteranwendung

Ausgewählter Suchbegriff:

```
"crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[All Fields]
OR
"crohn s disease"[All Fields] OR ("crohn"[All Fields] AND
"disease"[All Fields])
AND ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields] OR
"infliximab s"[All Fields])
AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR
"children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR
"children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR
"childs"[All Fields] OR "paediatrics"[All Fields] OR
"pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR
"paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])
```

#	Filter	Treffer
IF1	Clinical Trial	46
IF2	Observational Study	49
IF3	Randomized Controlled Trial	16
IF4	from 2007/01/01 - 2022/12/31	802
IF5	Child: birth-18 years	689
IF6	[IF1] & [IF2]	94
IF7	[IF6] & [IF3]	94
IF8	[IF7] & [IF4]	83
IF9	[IF8] & [IF5]	78
IF10	[IF1] & [IF3] & [IF4]	35
IF11	[IF10] & [IF5]	33

A.2.3. Pubmed Infliximab selektierte Suchergebnisse

Ausgewählter Suchbegriff:

```

("crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[All Fields]
OR
"crohn s disease"[All Fields] OR ("crohn"[All Fields] AND
"disease"[All Fields]))
AND ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields] OR
"infliximab s"[All Fields])
AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR
"children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR
"children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR
"childs"[All Fields] OR "paediatrics"[All Fields] OR
"pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR
"paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])

```

Ausgewählte Filter:

Clinical Trial & Randomized Controlled Trial & from 2007/01/01 - 2022/12/31 & Child: birth-18 years

#	Titel	Aus-schluss	PMID
IR1	Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3.	RM	2825948 4
IR2	Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.068.	A	3367696 9
IR3	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. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322339.	D	3338433 5
IR4	Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. doi: 10.1371/journal.pone.0201956. eCollection 2018.	D	3011422 4
IR5	Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233.	RP	2672194 2
IR6	Pediatric Bone Mineral Accrual Z-Score Calculation Equations and Their Application in Childhood Disease. doi: 10.1002/jbmr.3589.	RP	3037255 2
IR7	Increases in IGF-1 After Anti-TNF-α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease. doi: 10.1210/jc.2017-01916.		2932943 0
IR8	Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046.	RW	2256202 1
IR9	Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF-α Therapy in Pediatric Crohn's Disease. doi: 10.1210/jc.2014-4152.		2591945 9
IR10	Predictors of depression in youth with Crohn disease. doi: 10.1097/MPG.0000000000000277.	RP	2434328 1

IR11	Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn's disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients. doi: 10.3109/00365521.2014.966316.		2531079 9
IR12	Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw075.	RM	2698084 0
IR13	Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity Indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.020.		2443418 1
IR14	Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population based, 7 year follow up study in the era of immunomodulating therapy. doi: 10.1038/ajg.2014.45.	A	2464258 1
IR15	The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835159f2.		2238788 7
IR16	Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3 year prospective randomized open trial. doi: 10.1002/ibd.21928.	A	2208147 4
IR17	Optimization of infliximab therapy in inflammatory bowel disease using a dashboard approach-an Indian experience. doi: 10.1007/s00228-020-02975-0.	A	3280328 8
IR18	Endoscopic Recurrence 6 Months After Ileocecal Resection in Children With Crohn Disease Treated With Azathioprine. doi: 10.1097/MPG.0000000000001470.		2824820 9
IR19	Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. doi: 10.1097/MPG.0000000000000684.	D	2556480 4
IR20	Changes in vitamin D related mineral metabolism after induction with anti-tumor necrosis factor- α therapy in Crohn's disease. doi: 10.1210/jc.2013-3846.	A	2461770 9
IR21	Prediction of maintained mucosal healing in patients with Crohn's disease under treatment with infliximab using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. doi: 10.1159/000356220.	A	2445811 3
IR22	Outcome after discontinuation of TNF α -blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission. doi: 10.1097/MIB.0000000000000052.	A	2479863 6
IR23	Soluble urokinase plasminogen activator receptor suPAR as a marker for inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. doi: 10.3109/00365521.2012.699549.	RP	2274635 1
IR24	Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.003.		1732439 8
IR25	Patterns of infliximab use among Crohn's disease patients in a community setting. doi: 10.1002/ibd.20483.	A	1845219 9
IR26	Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a70f21.	RM	1956154 2
IR27	[Analysis of infliximab treated pediatric patients with Crohn disease in Hungary]. doi: 10.1556/OH.2010.28792.	S	2008346 6

IR28	Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on-demand maintenance therapy. doi: 10.1002/ibd.20788.	RP	1902389 9
IR29	Percutaneous drainage of abdominal abscesses in pediatric Crohn's disease. doi: 10.2214/AJR.06.0181.	RP	1724227 1
IR30	Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00658.x.	RP	1988340 7
IR31	Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. doi: 10.1185/03007995.2010.547575.	RP	2124120 7
IR32	Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.010.	RM	1908152 7
IR33	Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestations, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181bbf481.		2038632 1

Legende:

D...Duplikat

RP...keine Daten zu PCDAI

RM...Fehlende Unterscheidung von Medikamenten

RW...Falsches Medikament

A...Ausschluss durch Alter

S...Ausschluss aufgrund Sprache