

Diplomarbeit

**Besondere Herausforderungen und
Behandlungskonzepte in der Therapie
pädiatrischer chronisch entzündlicher
Darmerkrankungen**

eingereicht von

Johanna Triebel

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

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

Graz, 5.11.2024

Eidesstattliche Erklärung

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

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

Graz, am 5.11.2024

Johanna Triebel eh.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Prävalenz der pädiatrischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen steigt stetig an. Die physiologischerweise kontinuierlich voranschreitende Entwicklung des kindlichen Organismus kann durch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung stark beeinträchtigt werden. Um dies abwenden zu können, ist eine Kenntnis der Faktoren vonnöten, auf die im Rahmen der Therapie einer pädiatrischen CED zusätzlich geachtet werden muss. Ziel dieser Arbeit ist es, die besonderen Herausforderungen zu beleuchten, die pädiatrische chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowohl für die Patient*Innen als auch für die Behandelnden mit sich bringen. Weiters soll erläutert werden, welche Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie, klinischen Präsentation, Therapie und Diagnostik zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient*Innen vorliegen.

Methodik

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um ein narratives Review. Die Grundlage bildet eine Literaturrecherche, die mittels der Plattformen PubMed, Google Scholar, Thieme-eRef und ScienceDirect (Elsevier) durchgeführt wurde. Die eingearbeitete Literatur umfasst aktuell gültige Leitlinien, Fachbücher, zahlreiche Studien und Publikationen in anerkannten Journals.

Ergebnisse

Es existieren vielfältige Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen CED-Patient*Innen.

Die epidemiologische Entwicklung der pädiatrischen CED scheint zeitversetzt der Entwicklung der erwachsenen Betroffenen zu folgen, woraus sich ergibt, dass in den nächsten Jahrzehnten die Zahl der pädiatrischen CED-Patient*Innen deutlich zunehmen wird.

Pädiatrische CED verlaufen teilweise schwerer und ausgedehnter. Die Diagnostik kann durch das häufigere Auftreten atypischer Phänotypen und atypischer Symptomatik erschwert sein. Spezifische Herausforderungen der Pädiatrie betreffen vor allem die Bereiche Wachstum, Pubertätsentwicklung, Knochendichte sowie

psychische Schwierigkeiten. In der Therapiesteuerung ist streng darauf zu achten, diese wichtigen Faktoren nicht zusätzlich durch eine ungünstige Auswahl der Therapeutika zu beeinträchtigen. Eine Besonderheit der Therapie der pädiatrischen CED stellen die Ernährungstherapien dar, die neben der antiinflammatorischen Wirkung auch viele der oben genannten Herausforderungen zusätzlich positiv beeinflussen können.

Schlussfolgerung

Die Kenntnis der in dieser Arbeit erläuterten besonderen Problemstellungen der pädiatrischen CED ist wesentlich, um ein bestmögliches Therapieregime erstellen zu können. Probleme in den Bereichen Wachstum, Pubertät oder Knochendichte zu therapieren erfordert allerdings primär das Erkennen derselben und setzt regelmäßige Kontrollen dieser Faktoren voraus, um eine möglichst physiologische Entwicklung der CED-betroffenen Kinder ermöglichen zu können.

Abstract

Background

The prevalence of pediatric inflammatory bowel disease is continuously increasing. The continuously advancing development of the child's organism can be greatly impaired by an inflammatory bowel disease. In order to be able to prevent this, knowledge of the factors to which additional attention must be paid during the treatment of pediatric IBD is necessary. The aim of this thesis is to shed light on the special challenges that pediatric inflammatory bowel disease poses for both the patients and the physicians. Furthermore, differences in epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment between paediatric and adult patients will be explained.

Methods

This thesis is a narrative review. The basis is a literature search, which was carried out using the platforms PubMed, Google Scholar, Thieme-eRef and ScienceDirect (Elsevier). The incorporated literature includes currently valid guidelines, textbooks, numerous studies and publications in recognized journals.

Results

There are many differences between adult and pediatric IBD patients. The epidemiological development of pediatric IBD seems to follow the trend of adult patients with a time delay, which means that the number of pediatric IBD patients will increase significantly in the coming decades.

Pediatric inflammatory bowel disease can be more severe and extensive. Diagnosis may be complicated by the more frequent occurrence of atypical phenotypes and atypical symptoms. Specific challenges of pediatric IBD concern primarily the topics of growth, puberty, bone density and psychological difficulties. In treating pediatric IBD, care must be taken not to additionally impair these important factors by an unfavorable selection of medication. A special feature of the therapy of pediatric IBD are the nutritional therapies, which can also positively influence many of the aforementioned challenges in addition to the anti-inflammatory effect.

Conclusion

The knowledge of the specific problems of pediatric IBD explained in this thesis is essential in order to create the best possible therapy regimen. However, treating problems in the areas of growth, puberty or bone density requires recognition and regular monitoring of these factors in order to enable the normal physiological development of children affected by IBD.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	ii
Abstract	iv
Abkürzungsverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Zieldefinition	1
1.2 Aufbau.....	1
1.3 Abgrenzung.....	2
2 Grundlagen	3
2.1 Differenzierung der Krankheitsbilder MC - CU	3
2.1.1 Colitis Ulcerosa	4
2.1.2 Morbus Crohn	5
2.2 Klinische Präsentation.....	5
2.2.1 Gastrointestinale Symptomatik	6
2.2.2 Komplikationen	6
2.2.3 Extraintestinale Manifestationen	10
2.3 Diagnostik	11
2.4 Epidemiologie	13
3 Material und Methoden.....	17
4 Ergebnisse: CED in der Pädiatrie.....	18
4.1 Besonderheiten der Diagnostik in der Pädiatrie	18
4.1.1 Porto Kriterien	18
4.2 Besonderheiten der klinischen Präsentation in der Pädiatrie	23
4.2.1 Paris-Klassifikation.....	24
4.3 Therapie der pädiatrischen CED	28
4.3.1 Medikamentöse Therapie – verwendete Substanzklassen	28
4.3.2 Therapieaufbau.....	31
4.3.3 Unterschiede zu Erwachsenen	36
5 Ergebnisse: Besondere Herausforderungen der pädiatrischen CED	38
5.1 Wachstumsstörungen	38

5.1.1	Definition Wachstumsstörung	38
5.1.2	Häufigkeit und Auswirkung	39
5.1.3	Ursachen von CED-assoziierten Wachstumsstörungen	40
5.1.4	Prävention und Therapie.....	42
5.2	Verzögerung der Pubertätsentwicklung	44
5.2.1	Definition	44
5.2.2	Häufigkeit von Entwicklungsverzögerungen	45
5.2.3	Auswirkungen	45
5.2.4	Ursachen	46
5.2.5	Therapie.....	47
5.3	Knochendichte	48
5.3.1	Assoziation zwischen pädiatrischer CED und niedriger BMD	48
5.3.2	Assoziation zwischen Frakturhäufigkeit und pädiatrischer CED	49
5.3.3	Die Bedeutung der Peak Bone Mass	50
5.3.4	Schutz und Verbesserung der BMD und PBM	53
5.4	Soziales/Psychologie.....	54
5.4.1	Lebensqualität und pädiatrische CED	55
5.4.2	Unterstützende Maßnahmen.....	56
6	Ernährungsbasierte Therapieansätze	57
6.1	EEN.....	57
6.2	PEN.....	59
6.3	CEDED.....	59
6.4	CD-TREAT	61
7	Diskussion und Resümee.....	63
7.1	Zusammenfassende Darstellung der Erkenntnisse.....	63
7.2	Weiterer Forschungsbedarf.....	68
7.3	Eingrenzung der Methode.....	69
8	Literaturverzeichnis	70

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylate
BMD	Bone mineral density (Knochenmineraldichte)
CDED	Crohn's disease exclusion diet
CD-TREAT	Crohn's disease treatment with eating diet
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung(en)
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EEN	Exclusive enteral nutrition / Exklusive enterale Ernährung
EIM	Extraintestinale Manifestation(en)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
et al.	Et alii (und andere)
GGT	Gamma-GT
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
IBD-U	Inflammatory Bowel Disease – unclassified (chronisch entzündliche Darmerkrankung – unklassifiziert)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
KE	Kapselendoskopie
KI	Konfidenzintervall
MC	Morbus Crohn
MEN	Maintenance enteral nutrition
MR-E	Magnetresonanz-Enterografie
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PBM	Peak Bone Mass
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index

PEN	Partial enteral Nutrition / Partielle enterale Ernährung
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
VEO-IBD	Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadien der CED-Epidemiologie	13
Abbildung 2: 4 Stufen-Modell der CED-Epidemiologie	15
Abbildung 3: Diagnosealgorithmus pädiatrische CED gemäß der Porto Kriterien	19
Abbildung 4: Induktionstherapie pädiatrische CU	33
Abbildung 5: Erhaltungstherapie pädiatrische CU	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzierung MC – CU.....	4
Tabelle 2: Häufigste extraintestinale Manifestationen nach Organsystemen	11
Tabelle 3: Paris-Klassifikation der CU: Ausdehnung	24
Tabelle 4: Paris-Klassifikation des Schweregrads bzw. der Aktivität der CU	25
Tabelle 5: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index	25
Tabelle 6: Paris-Klassifikation MC: Alter bei Erstdiagnose	26
Tabelle 7: Paris-Klassifikation MC: Lokalisation im GI-Trakt	26
Tabelle 8: Paris-Klassifikation MC: Verlauf	27
Tabelle 9: Paris-Klassifikation MC: Wachstumsretardierung	27
Tabelle 10: Pediatric Crohn's Disease Activity Index	27
Tabelle 11: Induktionstherapie pädiatrische CU	32
Tabelle 12: Induktionstherapie pädiatrischer MC	34
Tabelle 13: Remissionserhaltung pädiatrischer MC	36

1 Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind Erkrankungen, bei denen es zu schubweise rezidivierenden oder kontinuierlich aktiven, immunvermittelten Entzündungen des Darms mit variabel ausgeprägter Symptomatik kommt (1). Die genaue Ätiologie der CED ist nach wie vor unbekannt. Es werden verschiedene Formen unterschieden. Die wichtigsten CED-Formen sind der Morbus Crohn und die Colitis Ulcerosa. Etwa 10 % der CED-Fälle können zum Diagnosezeitpunkt keiner der beiden Formen zugeordnet werden und werden als „Colitis indeterminata“ (IBD-U: Inflammatory bowel disease - unclassified) bezeichnet (2).

Pädiatrische chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind definiert als CED, die bis zu einem Alter von 18 Jahren auftreten. Als besondere Untergruppe wurde die Very early onset - CED (VEO-IBD) definiert, die bis zum sechsten Geburtstag in Erscheinung tritt (3).

1.1 Zieldefinition

Pädiatrische CED treten in steigender Häufigkeit auf (3), was dem Thema eine zunehmende Relevanz verleiht. Diese Arbeit verfolgt das Ziel, einen Überblick über den Wissensstand zu den folgenden Fragestellungen zu geben.

- Welche besonderen Herausforderungen bringen pädiatrische chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowohl für die Patient*Innen als auch für die Behandelnden mit sich?
- Welche Unterschiede bestehen zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient*Innen hinsichtlich der Epidemiologie, klinischen Präsentation, Diagnostik und Therapie?

1.2 Aufbau

Zur Beantwortung dieser Fragen gliedert sich die Arbeit in mehrere Teile. Zu Beginn wird der Begriff der CED definiert sowie ein Überblick über die Grundlagen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Bezug auf die klinische Präsentation der Krankheitsbilder, die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Entitäten sowie

die Diagnostik der CED gegeben. Hieran anschließend werden aktuelle epidemiologische Entwicklungen dargestellt. Danach fokussiert sich die Arbeit auf Besonderheiten im Bereich der Pädiatrie. Zunächst erfolgt die Darstellung von Besonderheiten der Klinik, Diagnostik und eine Erläuterung der medikamentösen Therapie der pädiatrischen CED. Danach folgt die Erörterung besonderer Herausforderungen der pädiatrischen CED. Im Anschluss werden die Ernährungstherapien dargestellt, sowohl die bewährte EEN, als auch neuere Ansätze. Zuletzt werden die gewonnenen Erkenntnisse im Resümee zusammengefasst erläutert.

1.3 Abgrenzung

Diese Arbeit fokussiert sich auf Besonderheiten und spezifische Problemstellungen der pädiatrischen CED. Sie geht ausdrücklich nicht der Frage nach Ätiologie und Pathogenese der CED nach. Bezüglich der erläuterten Therapieoptionen wird darauf verzichtet, chirurgische Interventionen sowie deren genaue Indikationen und Konsequenzen zu beschreiben. Im Bereich der medikamentösen Therapie werden die generellen Schemata erläutert. Seltene, komplizierte Sonderfälle werden allerdings nicht thematisiert.

2 Grundlagen

2.1 Differenzierung der Krankheitsbilder MC - CU

Obwohl Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) eine durchaus überlappende Symptomatik aufweisen, lassen sich die beiden Erkrankungen neben ihrer klinischen Präsentation anhand ihrer Lokalisation und Ausbreitung im Gastrointestinaltrakt, ihres endoskopischen Erscheinungsbildes sowie ihrer Histopathologie differenzieren (1).

Speziell im pädiatrischen Bereich gestaltet sich die Unterscheidung zwischen MC und CU fallweise schwierig, da die phänotypische Ausprägung sehr unterschiedlich sein kann und auch die Histopathologie nicht immer aufschlussreich ist (4). Die Anzahl der IBD-U Diagnosen kann durch eine äußerst gründliche, vollständige Diagnostik vermindert werden (4). In vielen Fällen ergibt sich im Verlauf eine genaue Diagnose, da sich die Symptomatik deutlich in Richtung MC oder CU zu entwickeln beginnt (5).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern, die eine Differentialdiagnose erleichtern.

	Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
Ausbreitung	Diskontinuierlich (Skip-Lesions)	Kontinuierlich
Lokalisation	Befall im gesamten Verdauungstrakt möglich	Befall von Colon und Rektum (Ausnahme Backwash-Ileitis)
Histopathologie	Transmurale Entzündung aller Wandschichten des Verdauungstrakts, Epitheloidzellgranulome	Entzündung der Mukosa und Submukosa, keine Granulome, Kryptenabszesse
Endoskopisches Erscheinungsbild	Pflastersteinrelief, tiefe Ulzerationen, aphtöse Mukosadefekte, Fissuren, Erythem, Stenosen, Fisteln	Verlust der Haustrierung (Fahrradschlauchaspekt), erythematöse Schleimhaut, Erosionen und Ulzerationen, Blutungen, Pseudopolypen
Leitsymptome	Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, perianale Befunde	Blutig-schleimige Durchfälle, Tenesmen

Tabelle 1: Differenzierung MC – CU (eigene Darstellung) (1).

2.1.1 Colitis Ulcerosa

Die CU beginnt typischerweise im Rektum als Proktitis und breitet sich im Verlauf kontinuierlich nach proximal aus, bleibt aber auf das Kolon beschränkt und greift nicht auf den Dünndarm über (1). Eine Ausnahme davon stellt die „Backwash-Ileitis“ dar, bei der sich die Entzündung auf das terminale Ileum ausdehnt. Hiervon sind etwa 10-20 % der Patient*Innen betroffen (1,6,7). Bei 50 % der Betroffenen ist nur das Rektosigmoid betroffen, 25 % haben zusätzlich eine Linksseitenkolitis. Bei 25 % liegt eine Pankolitis vor (7).

Die CU präsentiert sich als Entzündung der inneren Schichten der Darmwand mit kontinuierlicher Ausbreitung. Von den entzündlichen Veränderungen sind die Mukosa und Submukosa betroffen (1). Im Gegensatz zum Morbus Crohn finden sich

im histopathologischen Präparat keine Epitheloidzellgranulome, dafür sind Kryptenabszesse für die Colitis Ulcerosa typisch (1,7) .

In der Endoskopie zeigt sich die Darmschleimhaut flächig und unscharf begrenzt gerötet, es finden sich Erosionen und Ulzerationen, die gegebenenfalls spontan oder auf Kontakt bluten und mukopurulente Exsudate aufweisen können. Bei länger anhaltender Entzündung geht die typische Haustrierung der Darmwand verloren, was aufgrund der schlauchartig glatten Oberfläche als „Fahrradschlauchaspekt“ bezeichnet wird (1,7).

2.1.2 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn kann sich im gesamten Verdauungstrakt manifestieren. Am häufigsten ist das terminale Ileum und das proximale Kolon befallen, proximaler gelegene Läsionen sind seltener (7). Die Ausbreitung der Entzündung erfolgt diskontinuierlich. Die segmentalen entzündlichen Läsionen, zwischen denen Inseln gesunder Schleimhaut bestehen, tragen die Bezeichnung „Skip-Lesions“ (7).

Die Entzündung der Darmwand bei MC ist transmural, es sind alle Wandschichten betroffen. Nicht immer nachweisbar im histopathologischen Präparat sind Epitheloidzellgranulome, die bei Vorliegen allerdings pathognomonisch für Mb. Crohn sind (1,7).

In der Endoskopie zeigen sich apthoide Läsionen, tiefe, längliche Ulzerationen, sowie ein pflastersteinartiges Relief der Schleimhaut. Im Gegensatz zur CU können bei Morbus Crohn durch die transmurale Entzündung Stenosen und Fisteln entstehen, die Darmabschnitte verbinden oder sogar zu anderen Abdominalorganen reichen können (1).

2.2 Klinische Präsentation

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen präsentieren sich in erster Linie mit gastrointestinaler Symptomatik. Sowohl im Rahmen von Mb. Crohn als auch Colitis Ulcerosa kommt es allerdings häufig zu extraintestinalen Manifestationen, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen können (7). Bei bis zu 47 % der von MC oder CU Betroffenen kommt es im Krankheitsverlauf zur Ausbildung zumindest einer extraintestinalen Manifestation (8).

2.2.1 Gastrointestinale Symptomatik

Die Colitis Ulcerosa geht in erster Linie mit blutig-schleimiger Diarrhoe einher, die von Bauchschmerzen und Tenesmen begleitet wird (7). Im akuten Schub kommt es bis zu 20-mal am Tag zum Auftreten von blutigen Durchfällen, die auch in der Nacht persistieren. Im Rahmen der stark ausgeprägten Entzündung kann die Körpertemperatur auch in den subfebrilen bis febrilen Bereich ansteigen (1).

Auch Mb. Crohn geht mit Diarrhoe einher, rektale Blutungen oder makroskopisch blutige Durchfälle sind allerdings deutlich seltener als bei CU (7). Okkulte Blutverluste sind hingegen häufig. Ebenso gehören Bauchschmerzen zur Kernsymptomatik des MC, diese sind häufig im rechten Unterbauch lokalisiert. Eventuell ist auch eine druckschmerzhaft Resistenz tastbar (7). Subfebrile Temperaturen treten häufig auf (1). Typisch für Mb. Crohn ist das Vorliegen perianaler Befunde. In bis zu 40 % treten Fisteln auf, auch anorektale Abszesse sind typisch (7). Perianale Manifestationen können auch als Erstsymptom auftreten und sollten daher immer eine Abklärung hinsichtlich MC nach sich ziehen (9).

2.2.2 Komplikationen

In diesem Abschnitt soll ein Überblick über die häufigsten Komplikationen beziehungsweise Folgen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gegeben werden. Der Anspruch ist ausdrücklich nicht, die vollständige Diagnostik und Therapie einer jeden Komplikation darzustellen, da dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Kolorektales Karzinom

Patient*Innen mit Colitis Ulcerosa haben ein erhöhtes Risiko, kolorektale Karzinome zu entwickeln (10).

Die genaue Größenordnung der Risikoerhöhung ist allerdings umstritten, da teilweise widersprüchliche Studiendaten vorliegen. In einer Metanalyse von Jess et al. (11), die zahlreiche Kohortenstudien aus verschiedenen Nationen untersuchte, ergab sich letztlich eine 2,4-fache Risikoerhöhung im Vergleich zur

Normalbevölkerung (11). Die Autoren betonen, dass diese Zahl auf den Großteil der CU-Patient*Innen anwendbar ist, allerdings nicht auf Personen, die außergewöhnlich schwer betroffen sind oder aus anderen Gründen ein erhöhtes Karzinomrisiko aufweisen (11).

In einer 2018 publizierten Metanalyse (12) zeigte sich über die letzten Jahrzehnte ein Trend zu weniger kolorektalen Karzinomen in beobachteten CU-Kohorten. Dieser Rückgang ist den Autoren zufolge unter anderem auch auf eine bessere Therapie und konsequentere Überwachung der Patient*Innen zurückzuführen (12).

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei CU-Patient*Innen gelten die Krankheitsdauer der CU, junges Alter bei Erstdiagnose, die Schwere und Ausdehnung der Entzündung, familiäre Belastung bezüglich Kolonkarzinom sowie das gleichzeitige Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis und das Auftreten postinflammatorische Pseudopolypen (12).

Die DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) sowie die ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) empfehlen zur möglichst frühzeitigen Karzinomdetektion die Durchführung einer Kontrollkoloskopie inklusive Biopsieentnahme 6-8 Jahre nach Erstdiagnose beziehungsweise Symptombeginn bei allen Patient*Innen mit Colitis Ulcerosa, unabhängig von der Aktivität der Erkrankung (10,13).

Toxisches Megakolon

Das toxische Megakolon stellt eine lebensbedrohliche, akute Komplikation einer schweren Kolitis dar (14). Obgleich es mehrere Ursachen für dieses Krankheitsbild gibt (15), treten die meisten Fälle im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, sowohl CU als auch MC, auf (16). Klinisch präsentiert sich das toxische Megakolon initial am häufigsten mit schwerer blutiger Diarrhoe (14). In der Bildgebung zeigt sich eine Kolondilatation mit einem Kolondurchmesser von über 6 cm (14). Es kommt unter starken abdominellen Schmerzen zu einer zunehmenden abdominellen Distension, die Patient*Innen entwickeln Fieber, Tachykardie und Hypotonie (14). Die Darmperistaltik ist stark vermindert bis hin zum paralytischen Ileus. Unbehandelt kommt es zum septischen Schock mit Multiorganversagen. Die

gravierendste Komplikation des toxischen Megakolons mit der höchsten Mortalität ist die Kolonperforation (16). Reicht die konservative Therapie nicht aus, muss eine subtotale oder totale Kolektomie durchgeführt und ein Ileostoma angelegt werden (14).

Anämie

Betroffene einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden häufig unter einer Anämie (WHO-Definition der Anämie: Hämoglobin (Hb) unter 13 g/dl bei Männern, unter 12 g/dl bei Frauen). Diese ist multifaktoriell bedingt (17). Durch rezidivierende Blutungen aus der ulzerierten Darmschleimhaut, sowie bei MC auch durch eine verminderte Eisenresorption im Dünndarm, kommt es zu einer Eisenmangelanämie, welche die häufigste Form der Anämie bei CED darstellt (18).

Zusätzlich besteht eine Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD: Anemia of chronic disease) (18). Die bei CED auftretende Malassimilation verursacht darüber hinaus eine Vitamin B12- und Folsäuremangelanämie (17). Die unterschiedlichen Formen der Anämie lassen sich durch Laborparameter voneinander abgrenzen. So weist eine mikrozytäre Anämie auf einen Eisenmangel hin, eine makrozytäre Anämie auf eine Vitamin B12- oder Folsäuremangelanämie, zusätzlich werden die entsprechenden Serumspiegel bestimmt (17,18).

Da Ferritin neben seiner Aussagekraft über den Eisenvorrat des Körpers auch ein Akut-Phase-Protein ist, das bei entzündlicher Aktivität ansteigt, sind Ferritin-Werte im akuten Schub einer CED anders zu interpretieren als bei fehlender entzündlicher Aktivität. Laut ECCO ist bei Fehlen von Entzündungszeichen ein Ferritinspiegel von unter 30 µg/l als Eisenmangel zu interpretieren, während bei starker entzündlicher Aktivität auch ein Ferritinspiegel von bis zu 100 µg/l einen Eisenmangel anzeigen kann (9).

Zur Therapie empfiehlt die ECCO eine orale Eisensubstitution bei milder Anämie und klinisch inaktiver CED-Erkrankung. Liegt eine bekannte Unverträglichkeit oraler Eisenpräparate vor, soll eine intravenöse Verabreichung erfolgen. Bei klinisch aktiver CED, einem Hb unter 10 g/dl oder der gleichzeitigen Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Substanzen soll die Eisensubstitution ebenfalls intravenös erfolgen (19).

Stenosierende und Penetrierende Komplikationen

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen treten im Verlauf häufig stenosierende oder penetrierende Komplikationen auf.

Strikturen entstehen im Verlauf einer CED durch zunehmende postentzündliche Fibrosierung der Darmwand. Überschießende Bildung von extrazellulärer Matrix durch mesenchymale Zellen führt zu einer Verengung des Darmlumens (20). Wird der lumenale Durchmesser zu klein, um eine ungehinderte Passage zu gewährleisten, wird die Striktur symptomatisch (20). Zeigen Patient*Innen obstruktive Symptome, soll das Vorliegen einer Striktur gemäß ECCO-Leitlinien in erster Linie mittels Ultraschall oder MRT abgeklärt werden (9).

Die Lokalisation der Strikturen bedingt ein unterschiedliches Vorgehen. Da Kolonstrikturen bei CED-Patient*Innen immer malignitätsverdächtig sind, werden diese in den meisten Fällen reseziert (20). Strikturen im Dünndarm können auch mittels Strikturoplastik oder endoskopischer Ballondilatation versorgt werden, sofern keine weiteren komplizierenden Faktoren, wie beispielsweise Fisteln oder Abszesse, vorliegen (20). Die ECCO empfiehlt allerdings eine vorherige Biopsie zum Ausschluss eines malignen Geschehens, da Strikturen im Dünndarm auch auf das seltene Adenokarzinom des Dünndarms hinweisen können (9).

Bei Mb. Crohn kommt es bei einem großen Teil der Betroffenen im Krankheitsverlauf zum Auftreten von Fisteln. Diese sind häufig perianal gelegen, können aber auch enterokutan, enterovesikal, enteroenteral, blind ins Retroperitoneum endend und bei Frauen enterovaginal auftreten (21). Insbesondere enterovesikale und in das Retroperitoneum endende Fisteln bergen ein großes Infektionsrisiko und die Gefahr einer Urosepsis oder der Bildung retroperitonealer Abszesse (21). Die Therapie von Fisteln ist komplex und erfordert beinahe immer eine operative Intervention (21).

Perianale Manifestationen bei Morbus Crohn

Perianale Abszesse und Fisteln kommen relativ häufig vor und stellen eine therapeutische Herausforderung dar (22). Sie verursachen starke Schmerzen, können anhaltend sezernieren oder zu Stuhlinkontinenz führen (23). Die Symptomatik der perianalen Manifestationen kann die Lebensqualität der Patient*Innen schwer

beeinträchtigen (24). Die ECCO empfiehlt in der Diagnostik perianaler MC Manifestationen in erster Linie eine MRT, alternativ auch eine transrektale Sonografie (9). Die Therapie umfasst konservative und operative Methoden (23).

2.2.3 Extraintestinale Manifestationen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen führen neben der intestinalen Entzündung auch zu einer Reihe von entzündlichen Erkrankungen, die sich außerhalb des Gastrointestinaltrakts manifestieren. Diese werden unter dem Begriff „Extraintestinale Manifestationen“ (EIM) eingeordnet (8). Die EIM folgen in vielen Fällen in ihrer Aktivität der intestinalen Entzündungsaktivität, können aber auch unabhängig verlaufen (25). Es kann also trotz momentaner niedriger intestinaler Entzündungsaktivität eine hohe Krankheitsaktivität der EIM vorliegen. Die Einschränkung der Lebensqualität kann durch die extraintestinale Manifestation höher sein als durch die CED per se (26).

Sowohl bei Morbus Crohn als auch Colitis Ulcerosa können extraintestinale Manifestationen auftreten. Diese EIM manifestieren sich meist im Verlauf der Erkrankung nach Diagnosestellung (26). In ungefähr einem von vier Fällen treten die extraintestinalen Manifestationen allerdings auf, bevor die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt wurde, wie in der groß angelegten Schweizer Kohortenstudie SIBDCS (Swiss IBD Cohort Study) gezeigt werden konnte (27).

Da die Definition von extraintestinalen Manifestationen in verschiedenen Studien und Analysen nicht einheitlich ist, besteht eine erhebliche Variabilität in der angegebenen Häufigkeit des Auftretens der EIMs. In der Literatur finden sich Werte zwischen 6 – 47 % der Betroffenen (8). Weiters ergab die SIBDCS, dass bis zu 25 % der CED-Patient*Innen mehr als eine extraintestinale Manifestation im Krankheitsverlauf entwickeln (27).

Besteht bereits eine EIM, scheint das Risiko höher zu sein, zusätzliche extraintestinale Manifestationen zu entwickeln (28). In der SIBDCS zeigte sich weiters, dass bei MC etwas häufiger EIM auftreten als bei CU (27).

Extraintestinale Manifestationen einer CED können beinahe jedes Organsystem betreffen. Am häufigsten sind das muskuloskelettale System, die Haut und Schleimhäute, die Augen, sowie das hepatobiliäre System betroffen (8). Die EIM mit der höchsten Prävalenz ist die periphere Arthritis, die zusätzlich auch am häufigsten als erste extraintestinale Manifestation auftritt (27). In Tabelle 1 sind die häufigsten EIM nach Organsystem aufgeführt.

Organsystem	Häufigste extraintestinale Manifestationen
Muskuloskelettale System	Periphere Arthritis, Axiale Arthritis
Haut, Schleimhäute	Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale aphthöse Ulzerationen (MC)
Augen	Uveitis anterior, Skleritis, Episkleritis
Leber und Gallenwege	Primär sklerosierende Cholangitis

Tabelle 2: Häufigste extraintestinale Manifestationen nach Organsystemen (eigene Darstellung) (8).

Im pädiatrischen Bereich sind die am häufigsten auftretenden EIM grundsätzlich die gleichen wie bei Erwachsenen. Zur Prävalenz gibt es divergierende Angaben, die auf unterschiedlich eng gefassten Definitionen von extraintestinalen Manifestationen beruhen (8,29). In der Literatur finden sich Prävalenzen von EIM bei Kindern und Jugendlichen zwischen 16,7 % und 68 % (29).

2.3 Diagnostik

Im folgenden Abschnitt wird das empfohlene diagnostische Work-Up zur Abklärung einer CED dargelegt. Die hier dargestellten diagnostischen Schritte ergeben sich aus den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (DGVS) (13,21) sowie den Leitlinien der „European Crohn's and Colitis Organisation“ (ECCO) (9,30).

Die Diagnosestellung einer CED basiert auf einer Kombination aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labordiagnostik, endoskopischen Untersuchungen und anderen bildgebenden Verfahren sowie auf histopathologischer Diagnostik (9).

Die Anamnese sollte neben der Symptomatik auch Fragen nach dem zeitlichen Verlauf der Symptome, eine Reise-, Medikamenten-, und Familienanamnese enthalten. Weiters sollte auch der Raucherstatus und die Einnahme von NSAR ermittelt werden (21). Teil der Initialdiagnostik ist auch die körperliche Untersuchung, inklusive oraler und perianaler Inspektion. Besonders sollte auf extraintestinale Manifestationen an Haut, Augen oder Gelenken geachtet werden (13). Bei Kindern und Jugendlichen soll zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zusätzlich Größe und Gewicht mittels alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven und das Pubertätsstadium nach Tanner dokumentiert werden, um festzustellen, ob bereits ein Wachstums- oder Entwicklungsrückstand vorliegt und um die weitere Entwicklung überwachen zu können (31).

Bei Verdacht auf eine CED soll initial ein Basislabor mit den folgenden Parametern veranlasst werden: Differentialblutbild, CRP, BSG, Transaminasen (AST, ALT) und Cholestaseparameter (Bilirubin, AP, GGT), Kreatinin, Elektrolyte. Weiters sollte der Eisenhaushalt kontrolliert werden (9,21). Hierfür ist in diesem Fall die Transferrinsättigung dem Ferritin-Wert vorzuziehen, da Ferritin als Akut-Phase-Protein im Rahmen von chronischen Entzündungsprozessen nicht aussagekräftig ist (32). Zusätzlich soll eine mikrobielle Stuhluntersuchung durchgeführt werden, um eine infektiös bedingte Entzündung auszuschließen, insbesondere mit Hinblick auf eine mögliche Infektion durch *C. difficile* (9,31).

Die Bestimmung von fäkalem Calprotectin kann in der Initialdiagnostik hilfreich sein (21). Erhöhtes fäkales Calprotectin weist als Turn Over-Marker der neutrophilen Granulozyten auf das Vorliegen einer Entzündung im Darm hin, gibt allerdings keinen Aufschluss über die Genese der Entzündungsreaktion (33). Dieser Marker ist daher besonders geeignet, um rein funktionelle Beschwerden auszuschließen, die nicht auf intestinale Entzündungsprozesse zurückzuführen sind (34). Bei Erwachsenen mit Verdacht auf CED weist die Testung auf erhöhtes fäkales Calprotectin eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 96 % auf. Im pädiatrischen Setting

liegt die Sensitivität bei 92 % und die Spezifität bei 76 % (34). Dieser Test kann somit dazu beitragen, unnötige Endoskopien zu verhindern (33,35). Fäkales Calprotectin korreliert darüber hinaus besser mit der Ausdehnung und Schwere der Entzündung als das CRP (36).

Besteht Verdacht auf eine CED, wird eine Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien durchgeführt. Aus allen Kolonsegmenten, inklusive Rektum und terminalem Ileum sollten mindestens 2 Biopsien pro Segment entnommen werden. Dabei ist auch makroskopisch gesund aussehende Schleimhaut zu biopsieren (9). Zusätzlich sollte der obere Gastrointestinaltrakt mittels Ösophagogastroduodenoskopie untersucht, sowie Stufenbiopsien entnommen werden (21,31). In der Pädiatrie werden endoskopische Untersuchungen üblicherweise in Vollnarkose oder tiefer Analgosedierung durchgeführt (31).

Um eine gegebenenfalls vorliegende Beteiligung des Dünndarms zu erfassen, wird die Durchführung einer MR-Enterografie empfohlen. Alternativ kann auch eine Videokapselendoskopie durchgeführt werden (21,37).

2.4 Epidemiologie

Die Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen unterliegt einem laufenden Wandel (38). Eine rezente Publikation von Kaplan und Windsor (39) unterscheidet vier Stadien in der globalen Entwicklung der Epidemiologie der CEDs: „Emergence“ (Aufkommen), „Acceleration in Incidence“ (steigende Inzidenz), „Compounding Prevalence“ (kumulierende Prävalenz), „Prevalence Equilibrium“ (gleichbleibende Prävalenz) (39). Die Stadien definieren sich anhand ihrer Veränderungen hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz (39).



Abbildung 1: Stadien der CED-Epidemiologie (eigene Darstellung) (39).

In Stadium 1 treten einzelne Fälle auf, Inzidenz und Prävalenz sind sehr niedrig. Dieses Stadium wird heute in erster Linie in Entwicklungsländern beobachtet (38).

In Stadium 2 steigt die Inzidenz und konkordant auch die Prävalenz, die sich aber weiterhin auf einem niedrigen Niveau befindet. In dieser Phase befinden sich aktuell zahlreiche Schwellenländer in Asien und Südamerika (38,40).

In der dritten Phase der epidemiologischen Entwicklung stabilisiert sich die Inzidenz oder beginnt sogar zu sinken. Die Prävalenz steigt dabei allerdings steil an (39,40). Sie akkumuliert durch langandauernde hohe Inzidenz bei gleichzeitig niedriger Mortalität (40). Darüber hinaus werden CED am häufigsten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen erstdiagnostiziert. Dies führt in Kombination mit der niedrigen Mortalität dazu, dass stetig neue Fälle hinzukommen, während vergleichsweise weniger Patient*Innen im selben Zeitraum versterben und somit aus der Statistik ausscheiden (40). Daten der letzten Jahre aus westlichen Industrieländern wie Kanada, den USA sowie zahlreichen europäischen Nationen scheinen solch einen Prozess abzubilden (39).

Die Prävalenz und Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen variieren erheblich in verschiedenen Regionen der Welt (38). Abbildung 1 veranschaulicht, wie die von Kaplan und Windsor (39) postulierten Stadien global verteilt sind (Stand 2020).

In einigen Jahrzehnten soll in westlichen Industrieländern das 4. Stadium erreicht werden, in dem sich eine gleichbleibende Prävalenz bei stabiler Inzidenz einstellt (39).

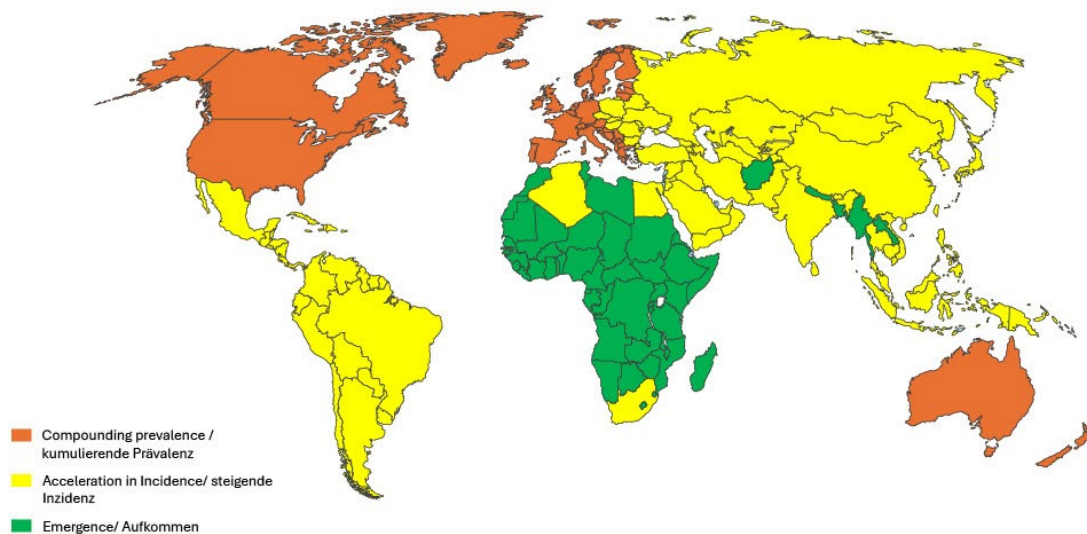


Abbildung 2: 4 Stufen-Modell der CED-Epidemiologie (eigene Darstellung). Nach Kaplan, Windsor (39).

Das oben beschriebene 4-Stufen-Modell bildet sich in epidemiologischen Daten der letzten Jahrzehnte ab. Während in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Inzidenz in West-, Nord- und Mitteleuropa und Nordamerika stetig anstieg, hat sie sich um die Jahrtausendwende stabilisiert und befindet sich teilweise sogar im Rückgang (38). Innerhalb Europas weisen in erster Linie nordeuropäische Staaten die höchsten Inzidenzen für CED (CU und MC kombiniert) auf. In Finnland, Schweden, Dänemark, Island, den Niederlanden und auf den Färöischen Inseln zeigte sich die Inzidenz in den 2010-er Jahren jeweils über 25/100.000 (41).

Gegenwärtig liegt die Prävalenz in Nordamerika und zahlreichen europäischen Ländern über 0,3 % (38). Die global höchste Prävalenz zeigten 2017 die USA mit 464,5/100.000, die höchste europäische und gleichzeitig global zweithöchste Prävalenz lag im Vereinigten Königreich vor, mit 449,6/100.000 (42).

Diese Zahl an CED-Betroffenen stellt für die Gesundheitssysteme eine große ökonomische Belastung dar (41). Mit der zu erwartenden Zunahme der Prävalenz in Schwellenländern, speziell in Asien und Südamerika, kommen auch auf diese Nationen umfangreiche Herausforderungen in Bezug auf die Versorgung der CED-Patient*Innen zu (43).

Wird der pädiatrischen Bereich isoliert betrachtet, verhalten sich Inzidenz und Prävalenz anders. Während in westlichen Ländern die Inzidenz der CED bei Erwachsenen stabil oder gar rückläufig ist, steigt die Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen weiter an (44). Die Entwicklung der CED-Epidemiologie im pädiatrischen Bereich scheint der der Erwachsenenmedizin mit einer gewissen Verzögerung zu folgen (3). Nach dem 4-Stufen-Modell befänden sich die meisten westlichen Nationen demnach in der 2. Phase „Acceleration in Incidence“ (3). Die höchsten Inzidenzen von CED im pädiatrischen Bereich finden sich in Nordamerika und Nordeuropa (44). Eine rezente Publikation von Kuenzig et al. ermittelte für Europa eine CED-Inzidenz (MC und CU kombiniert) von bis zu 21,3/100.000 und für Nordamerika eine Inzidenz von bis zu 15,4/100.000 (3). Die höchsten Prävalenzen der pädiatrischen CED finden sich in Deutschland, Schweden, Schottland und Kanada (3).

Eine deutsche Studie (45) von Kern et al., die 2022 erschienen ist, analysierte die Inzidenz und Prävalenz pädiatrischer CED in Sachsen über einen Zeitraum von 15 Jahren ab dem Jahr 2000. Die gesammelten Daten zeigen einen deutlichen Anstieg der CED-Inzidenz in diesem Zeitraum. Anhand des statistischen Modells, das in dieser Publikation erstellt wurde, prognostizieren die Autoren einen Anstieg der jährlichen CED-Neudiagnosen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland von über 300 % im Jahr 2030 im Vergleich zum Jahr 2000 (45). Auch eine tschechische Studie, die Daten aus dem Zeitraum 2000-2015 verwendete, kam zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz pädiatrischer CED in Tschechien im untersuchten Zeitraum zugenommen hat (46).

3 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um ein narratives Review. Zur Beantwortung der in der Einleitung formulierten Forschungsfragen zu Besonderheiten der pädiatrischen CED und Unterschieden zum erwachsenen Patient*Innenkollektiv wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Form des narrativen Reviews wurde gewählt, da diese Methodik geeignet scheint, einen guten Überblick über den aktuellen Wissensstand zu dieser Thematik zu geben.

Die Literaturrecherche wurde zum größten Teil im Verlauf des Jahres 2023 durchgeführt, einzelne Publikationen wurden auch danach zur Literatursammlung hinzugefügt. Die Suche nach relevanter Literatur wurde in erster Linie über die Plattform PubMed durchgeführt. Weiters wurden die Plattformen Google Scholar, ThiemeRef und ScienceDirect (Elsevier) zur Literatursuche genutzt. Die eingearbeitete Literatur umfasst aktuell gültige Leitlinien, Fachbücher, zahlreiche Studien und Publikationen anerkannter Journals.

Verwendete Suchbegriffe waren unter anderem „pediatric ibd epidemiology“, „prevalence ibd children“, „incidence ibd children“, „diagnostics ibd children“, „phenotypes pediatric ibd“, „treatment pediatric ibd“, „growth failure ibd“, „delayed puberty ibd“, „bone density ibd“, „peak bone mass ibd“, „depression ibd“, „anxiety ibd“, „psychological therapy ibd“, „exclusive enteral nutrition ibd“, „diet ibd“, „Growth Hormone ibd“, „exercise pediatric ibd“, „Quality of life ibd“.

Es wurden Studien eingeschlossen, die nach dem Jahr 2000 publiziert wurden. Ausgeschlossen wurden ältere Publikationen und solche, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst wurden. Ferner wurde darauf geachtet, möglichst nur Studien auszuwählen, die direkt mit Kindern durchgeführt wurden und ihre Ergebnisse nicht aus Untersuchungen an Erwachsenen ableiten.

4 Ergebnisse: CED in der Pädiatrie

4.1 Besonderheiten der Diagnostik in der Pädiatrie

Die Diagnosestellung kann sich in der Pädiatrie schwierig gestalten. Unter anderem aufgrund dessen, dass Kinder häufiger atypische klinische Präsentationen zeigen (47). Während Kinder mit CU sich am häufigsten eher klassisch mit Diarrhoe und rektalen Blutungen präsentieren, ist bei MC neben Diarrhoe und Bauchschmerzen das Auftreten von Gewichtsverlust sowie einer Wachstumsstörung in bis zu 90 % eines der Hauptsymptome (47). Symptome wie eine Wachstumsstörung, Gewichtsverlust oder eine Verzögerung des Pubertätseintritts können auch die primär einzige klinische Auffälligkeit darstellen (48). Das Stellen der Diagnose Colitis Ulcerosa wird in einigen Fällen durch das Auftreten atypischer Phänotypen erschwert, wie beispielsweise das in 5-30 % vorliegende Macroscopic rectal sparing. Ein weiterer Unterschied zu Erwachsenen ist der Zeitpunkt des Auftretens von extraintestinalen Manifestationen, der bei Kindern früher zu sein scheint (47). Bis zu 28 % der Kinder weisen bei Erstdiagnose bereits eine EIM auf (47).

Zusätzlich sind andere Differentialdiagnosen zu bedenken als in der Erwachsenenmedizin. Das Auftreten einer VEO-IBD vor dem 6. Lebensjahr ist beispielsweise in 5-20 % monogenetisch bedingt (47).

Die Diagnose einer CED wird in der Pädiatrie nach dem Algorithmus der Porto-Kriterien gestellt. Die wichtigsten Punkte der Porto-Kriterien werden im Folgenden dargestellt.

4.1.1 Porto Kriterien

Die „European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition“ (ESPGHAN) publizierte 2014 die überarbeiteten, aktuell gültigen Porto-Kriterien (37). Hierbei handelt es sich um Diagnosekriterien für die pädiatrischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die globale Gültigkeit erlangt haben (49). Darüber hinaus beschreiben die Portokriterien verschiedene Phänotypen der pädiatrischen CED, insbesondere der Colitis Ulcerosa. Im nachfolgenden Abschnitt sollen die wichtigsten Punkte kompakt dargestellt werden.

4.1.1.1 Diagnosealgorithmus

Die Autoren der Porto-Kriterien erstellten aus ihren Empfehlungen zur Diagnostik der pädiatrischen CED einen Diagnosealgorithmus. Abbildung 3 stellt die Empfehlungen grafisch dar. Sie decken sich in allen wesentlichen Punkten mit den Empfehlungen der DGVS und ECCO, die im Kapitel „Diagnostik“ dargestellt wurden, weshalb auf eine erneute Ausführung der Schritte an dieser Stelle verzichtet wird.

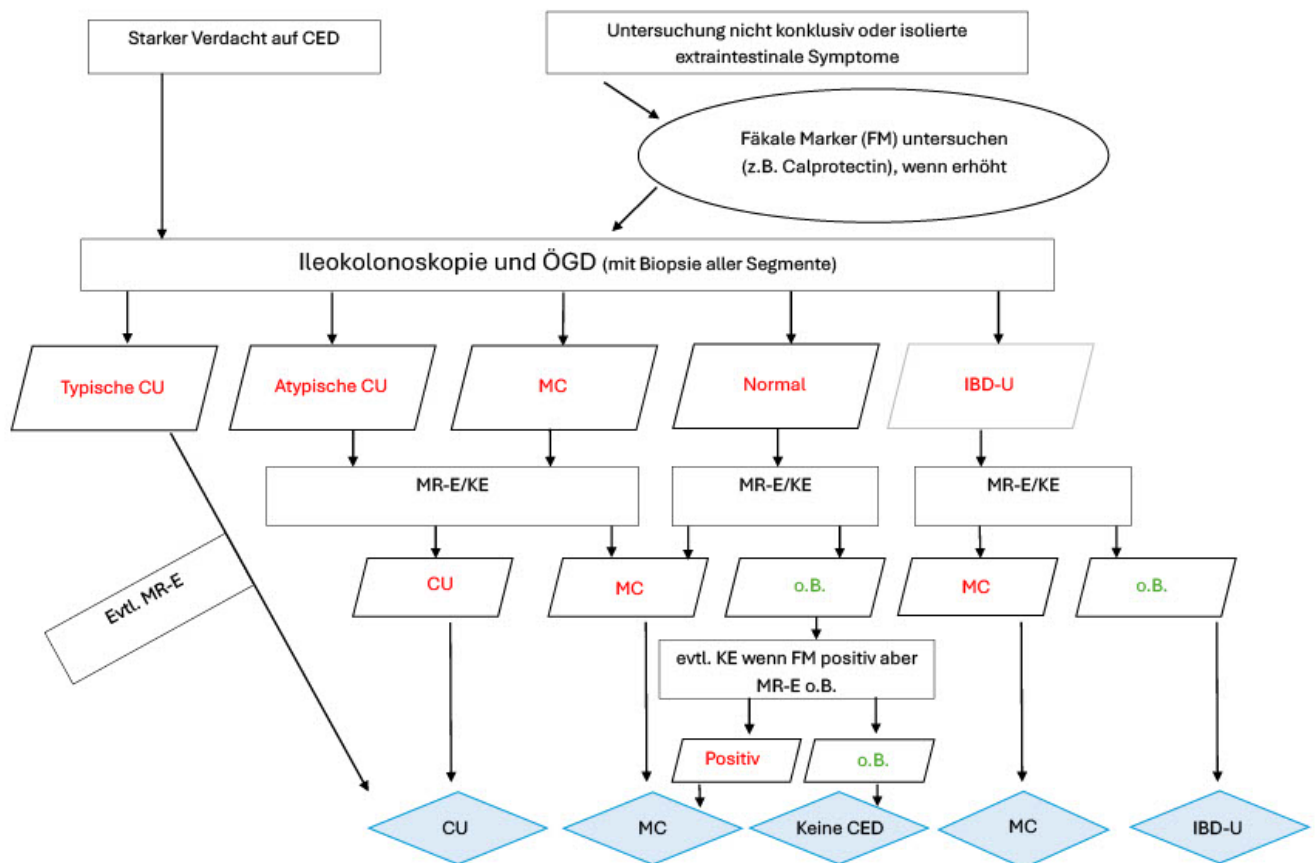


Abbildung 3: Diagnosealgorithmus pädiatrische CED gemäß der Porto Kriterien (eigene Darstellung). Nach Levine et al. (37).

MR-E: Magnetresonanz-Enterografie, KE: Kapselendoskopie

4.1.1.2 Phänotypen der CED laut Porto-Kriterien

Colitis Ulcerosa

Levine et al. unterscheiden in den Porto-Kriterien verschiedene Phänotypen der CU. Grundsätzlich wird zwischen typisch und atypisch differenziert, wobei unter „atypisch“ fünf verschiedene Phänotypen näher beschrieben werden (37).

Typische Präsentation der pädiatrischen Colitis Ulcerosa

Als „typische“ klinische Präsentation der pädiatrischen CU wird eine vom Rektum ausgehende, kontinuierliche Entzündung beschrieben. Es liegen Architecturstörungen und eine basale Lymphoplasmazytose vor. Die Entzündung ist typischerweise distal am stärksten ausgeprägt. Eine Beteiligung des terminalen Ileums im Sinne einer Backwash-Ileitis kann vorliegen (37).

Atypische Präsentation der pädiatrischen Colitis Ulcerosa

Die Porto-Kriterien beschreiben fünf verschiedenen atypische Phänotypen der pädiatrischen CU.

1. Macroscopic rectal sparing (Makroskopische rektale Aussparung)

Macroscopic rectal sparing bedeutet, dass im Rektum, wo die CU typischerweise am stärksten ausgeprägt ist, makroskopisch gesunde Schleimhaut vorliegt. Zwischen 5-30 % der pädiatrischen CU Patient*Innen zeigen diesen Phänotyp (37). Die EUROKIDS Studie (50) beobachtete eine inverse Korrelation zwischen dem Alter der Kinder und dem Auftreten von Macroscopic Rectal Sparing. Jüngere Kinder zeigten diesen Phänotyp statistisch signifikant häufiger als ältere (50).

2. Short Duration (Kurze Dauer)

Dieser Phänotyp kommt häufiger bei jüngeren Kindern unter 10 Jahren vor, bei denen die Symptome der CU erst seit kurzem bestehen. Hier kann die Biopsie fokale statt kontinuierlicher Entzündung aufweisen, Architecturstörungen der Mukosa können weitgehend fehlen (37).

3. Cecal Patch (Cäkaler Patch)

Bei etwa 2 % der pädiatrischen CU-Patient*Innen besteht eine linksseitige Kolitis (E2 gemäß Paris-Klassifikation) sowie zusätzlich eine im Caecum lokalisierte entzündliche Läsion, die meist periappendikulär lokalisiert ist (37). Dazwischen liegt ein gesunder Kolonabschnitt.

4. Upper Gastrointestinal Involvement (Befall des oberen Gastrointestinaltrakts)

Definitionsgemäß ist die CU eine Erkrankung des Kolons und betrifft den oberen GI-Trakt nicht. Kleine Erosionen sowie nonserpiginöse Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt kommen allerdings bei 4-8 % der pädiatrischen Patient*Innen vor (37).

5. Acute severe Colitis (Akute schwere Kolitis)

Kinder, die sich mit einer akuten schweren Kolitis präsentieren, können in der Koloskopie Befunde aufweisen, die typischerweise an Morbus Crohn denken lassen. Tiefe Ulzerationen sowie eine transmurale Entzündung können als Ausdruck der Schwere des CU-Schubs vorliegen (37).

IBD-U

Die Diagnose IBD-U (Inflammatory Bowel Disease - unclassified) wird laut Porto-Kriterien gestellt, wenn eine Zuordnung zu entweder CU oder MC auch nach vollständiger Diagnostik nicht möglich ist. Hierbei ist die Entzündung typischerweise auf das Kolon beschränkt und kann Merkmale sowohl von MC als auch CU aufweisen (37). Die Autoren der Porto-Kriterien stellen eine Auflistung von makroskopischen und histologischen Befunden sowie Symptomen zur Verfügung, die bei Kindern mit reiner Kolitis vorgeben, wann die Diagnose IBD-U über eine möglicherweise vor-schnelle Zuordnung zu CU oder MC vorzuziehen ist (37).

Häufig ergibt sich die Zuordnung zu einer der Krankheitsentitäten im Verlauf. Eine retrospektive Analyse (5) von Daten der RISK-Studie, einer nordamerikanischen Kohortenstudie an pädiatrischen CED-Patient*Innen, untersuchte, ob und wie häufig sich die Diagnose im Verlauf noch verändert. Beim 2-year-Follow-up hatten 40

% der ursprünglichen IBD-U Gruppe eine Diagnose von entweder MC oder CU erhalten. Dabei zeigte sich ein annäherndes 2:1 Verhältnis von CU zu MC Diagnosen, ungefähr doppelt so vielen Teilnehmern wurde im Verlauf die Diagnose CU im Vergleich zu MC gestellt. Die restlichen 60 % blieben nach zwei Jahren unverändert bei IBD-U (5).

Ungefähr 10 % der Kinder mit CED erhalten initial die Diagnose IBD-U. Einige Fälle sind allerdings nicht durch eine tatsächlich nicht mögliche Zuordnung bedingt, sondern durch ungenügende Diagnostik, insbesondere Dünndarmdiagnostik (51). Im Rahmen der EUROKIDS-Studie (51) wurde festgestellt, dass initial nur etwa die Hälfte der in die Datensammlung aufgenommenen Teilnehmer mit der Diagnose IBD-U ein vollständiges diagnostisches Work-Up erhalten hatte. In einem Zeitraum von 5 Jahren konnte die Zahl der IBD-U Diagnosen alleine durch vollständige Diagnostik von 7,7 % auf 5,6 % reduziert werden (51).

Mb. Crohn

Typischerweise finden sich beim Mb. Crohn nicht-kontinuierliche, aphtöse oder lineare Ulzerationen primär im terminalen Ileum oder Kolon. Die Läsionen können allerdings konfluieren und so den Eindruck einer kontinuierlichen Entzündung erzeugen (37). 10 % der Betroffenen leiden bei Erstdiagnose unter einer Perianalfistel oder einem Perianalabszess. In bis zu 5 % der Fälle weisen Kinder zum Diagnosezeitpunkt oral und/oder perianal lokalisierte Läsionen bei gleichzeitigem Fehlen einer typischen luminalen Beteiligung auf (37). Bei einem Großteil dieser Fälle kommt es innerhalb weniger Jahre zum Auftreten einer typischen Ileitis oder Kolitis (37).

Beschränkt sich der Befall auf das Kolon, kann die Abgrenzung gegenüber einer CU oder IBD-U schwierig sein. Als sicherer Hinweis auf MC gilt das Vorliegen von Epitheloidzellgranulomen in der Histologie, auch wenn makroskopisch keine genaue Diagnosestellung möglich ist (37).

4.2 Besonderheiten der klinischen Präsentation in der Pädiatrie

Die klinische Präsentation pädiatrischer CED unterscheidet sich in einigen Punkten oftmals von der Erwachsener.

Generell ist Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen häufiger als Colitis Ulcerosa, wie es auch unter erwachsenen Betroffenen der Fall ist. Insgesamt entfallen 59-73 % der CED-Diagnosen im pädiatrischen Setting auf MC, 24-32 % auf CU (52). Allerdings ist CU bei Erstauftreten vor dem 6. Lebensjahr die häufigere Diagnose, erst danach überwiegt MC (52). Die initiale Symptomatik kann sich hochakut darstellen, mit blutiger Diarrhoe, starken Schmerzen oder obstruktiven Symptomen. Häufiger ist jedoch eine länger anhaltende AZ-Verschlechterung, Erschöpfung und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Bauchschmerzen (53).

Die Ausdehnung des gastrointestinalen Befalls bei Erstdiagnose stellt sich zwischen Kindern und Erwachsenen unterschiedlich dar. Eine dänische Studie (54) hat jeweils eine pädiatrische und erwachsene Kohorte unter anderem hinsichtlich Präsentation bei Erstdiagnose, therapeutischer Interventionen und Verlauf untersucht und die beiden Gruppen miteinander verglichen. Dabei beobachteten die Autoren Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen vor allem bei Patient*Innen mit Colitis Ulcerosa. Pädiatrische CU zeigt häufiger als bei Erwachsenen einen signifikant ausgedehnteren Befall bei Erstdiagnose (54). 70 % der pädiatrischen Kohorte zeigten eine ausgedehnte CU (E3 nach Montreal/Paris-Klassifikation; proximal der linken Flexur), während in der Erwachsenenkohorte nur 19 % einen derart ausgedehnten Befall aufwiesen (54). Zusätzlich erlebten mehr Patient*Innen mit CU in der pädiatrischen Kohorte einen schwereren Verlauf bis zum 2 Jahres Follow-Up (54). Dies dürfte allerdings auf die höhere Anzahl der Teilnehmer mit E3 Ausdehnung in der pädiatrischen Kohorte zurückzuführen sein. Wurden aus beiden Gruppen nämlich nur die Teilnehmer mit ausgedehnter CU verglichen, unterschieden sich die Verläufe nicht mehr signifikant voneinander (54). Signifikant mehr pädiatrische CU-Patient*Innen entwickelten einen steroidabhängigen Verlauf als in der adulten Kohorte (54).

Im Gegensatz zur CU unterscheiden sich Ausdehnung und Verlauf von Mb. Crohn nicht signifikant zwischen Kindern und Erwachsenen (52,54). Auch Strikturen,

Fisteln und perianalen Manifestationen treten in beiden Gruppen nicht in signifikant unterschiedlicher Häufigkeit auf (52).

Die Ausdehnung und der Verlauf einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wird in der Pädiatrie gemäß der Paris-Klassifikation beschrieben. Diese wird im Folgenden erläutert.

4.2.1 Paris-Klassifikation

2005 wurde die Montreal-Klassifikation eingeführt, um eine genaue Einteilung in verschiedene Phänotypen der CED zu ermöglichen. Der Zweck dieser Klassifikation war ursprünglich, die weitere Forschung im Bereich der Pathogenese und genetischen Grundlagen der CED zu erleichtern, beziehungsweise Zusammenhänge zwischen genetischen Unterschieden und phänotypischer Ausprägung herstellen zu können (55). Während die Montreal-Klassifikation eine ausreichend präzise Einteilung in verschiedene Phänotypen bei Erwachsenen ermöglicht, weist die Klassifikation im pädiatrischen Bereich Schwächen auf (55). Die phänotypische Präsentation bei Kindern und Jugendlichen ist anders als bei Erwachsenen (55). Daher wurde 2009 die Paris-Klassifikation eingeführt. Sie stellt eine Abwandlung und Erweiterung der Montreal-Klassifikation dar und wurde extra für die Anwendung an pädiatrischen Patient*Innen erstellt (55). Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Parameter, die in der Paris-Klassifikation relevant sind.

Colitis Ulcerosa

Ausdehnung	
E1	Proktitis
E2	Linksseitenkolitis - distal der linken Flexur
E3	„extensive“ (ausgedehnt) - distal der rechten Flexur
E4	Pankolitis – proximal der rechten Flexur

Tabelle 3: Paris-Klassifikation der CU: Ausdehnung (eigene Darstellung) (55).

Schweregrad/Krankheitsaktivität	
S0	Zu keinem Zeitpunkt schwergradig
S1	Zu einem Zeitpunkt im Verlauf schwergradig (PUCAI ≥ 65)

Tabelle 4: Paris-Klassifikation des Schweregrads bzw. der Aktivität der CU (eigene Darstellung) (55).

Die Paris-Klassifikation der Colitis Ulcerosa klassifiziert Ausdehnung und klinischen Schweregrad der Erkrankung. Die Ausdehnung der Läsionen reicht von E1 (Proktitis) über E2 (Linksseitenkolitis - distal der linken Flexur), E3 (ausgedehnte Kolitis - distal der rechten Flexur) und E4 (Pankolitis – proximal der rechten Flexur) (55). Die Aktivität bzw. klinische Ausprägung der Erkrankung wird mithilfe des PUCAI in „never severe“ (nie schwergradig) und „ever severe“ (schwergradig zu min. einem Zeitpunkt) eingeteilt.

PUCAI

PUCAI	Krankheitsaktivität
< 10	keine
10-34	Mild
35-64	Moderat
≥ 65	Schwer

Tabelle 5: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (eigene Darstellung) (56).

Für Kinder und Jugendliche kann die Krankheitsaktivität der CU mithilfe des PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden (56). Die Schweregradeinteilung der Paris-Klassifikation stützt sich ebenfalls auf diesen Score. Ab einem PUCAI von ≥ 65 gilt die klinische Ausprägung als schwer (55). Der PUCAI umfasst 6 Kategorien: Abdominelle Schmerzen, rektale Blutungen, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz, Auftreten nächtlicher Diarrhoe, Einschränkungen der Aktivität im Alltag (56). Der errechnete Score wird in vier Gruppen eingeteilt, mit einem Maximum von 70 (Einteilung s. Tabelle 5) (56).

Morbus Crohn

Die Paris-Klassifikation des Morbus Crohn differenziert genauer als die Montreal-Klassifikation. Es wurden genauere Unterteilungen hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose, der betroffenen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts sowie des Krankheitsverlaufs getroffen (55). Zusätzlich wurde noch das Vorhandensein einer Wachstumsretardierung in die Paris-Klassifikation mit aufgenommen, was die Montreal-Klassifikation nicht berücksichtigt (55).

In der Paris-Klassifikation werden folgende Faktoren zur Einteilung herangezogen: Alter bei Erstdiagnose, Lokalisation der entzündlichen Läsionen, Krankheitsverlauf und Vorliegen einer Wachstumsretardierung.

Alter	
A1a	< 10 Jahre
A1b	10-17 Jahre
A2	17-40 Jahre
A3	> 40 Jahre

Tabelle 6: Paris-Klassifikation MC: Alter bei Erstdiagnose (eigene Darstellung) (55).

Lokalisation	
L1	Distales Ileum ± Caecum
L2	Kolon
L3	Ileum + Kolon
L4a	Gastroösophageale Beteiligung, Duodenum
L4b	Jejunum, Ileum (proximal des letzten Drittels)

Tabelle 7: Paris-Klassifikation MC: Lokalisation im GI-Trakt (eigene Darstellung) (55).

Form	
B1	Nonstricturing/Nonpenetrating
B2	Stricturing
B3	Penetrating
B2B3	Stricturing & Penetrating, synchron oder an separaten Zeitpunkten

Tabelle 8: Paris-Klassifikation MC: Verlauf (eigene Darstellung) (55).

Wachstumsretardierung	
G0	Nein
G1	Ja

Tabelle 9: Paris-Klassifikation MC: Wachstumsretardierung (eigene Darstellung) (55).

CDAI / PCDAI

PCDAI	Krankheitsaktivität
< 10	keine/Remission
10-29	mild
≥ 30	moderat/schwer

Tabelle 10: Pediatric Crohn's Disease Activity Index (eigene Darstellung) (57).

Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (58) ist ein Score zur Erfassung der aktuellen Krankheitsaktivität eines Morbus Crohn. Er inkludiert objektive Laborparameter sowie subjektive Angaben der Patient*Innen. Inkludierte Parameter sind etwa der subjektive Allgemeinzustand, Stuhlfrequenz und -konsistenz, abdominelle Schmerzen, das Vorliegen tastbarer Resistenzen, sowie EIM und perianale Manifestationen (58). Die Angaben beziehen sich auf die letzten sieben Tage (58). Ausgehend vom CDAI wurde der PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) (59) entwickelt. Dieser erfasst zusätzlich die Entwicklung des Längenwachstums und die Gewichtsentwicklung. Die Scores werden primär zur Erfassung der Krankheitsaktivität in klinischen Studien verwendet (60). Die Range des PCDAI umfasst 0-100 Punkte, wobei mit steigender Punktezahl eine höhere Krankheitsaktivität einhergeht (57).

4.3 Therapie der pädiatrischen CED

In diesem Kapitel soll die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen überblicksmäßig vorgestellt werden. Die medikamentösen Therapieoptionen sind vielfältig. Neben der medikamentösen Therapie besteht bei beiden Erkrankungen auch die Option der chirurgischen Therapie.

Die Colitis Ulcerosa gilt mittels Proktokolektomie prinzipiell als heilbar.

Für den Morbus Crohn existiert ein solcher kurativer Eingriff nicht, da die Erkrankung den gesamten Gastrointestinaltrakt betrifft. Hier ist die chirurgische oder interventionelle Therapie nur bei Komplikationen oder Versagen der konservativen Therapie indiziert.

4.3.1 Medikamentöse Therapie – verwendete Substanzklassen

Grundsätzlich wird in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zwischen einer Induktionstherapie (Schubtherapie) und einer remissionserhaltenden Therapie (Erhaltungstherapie) unterschieden. Diese Trennung ist allerdings nicht als strikt zu betrachten, da einige Substanzen in beiden Situationen zum Einsatz kommen (21).

Eine kausale Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nach wie vor, auch aufgrund mangelnder Kenntnis des genauen Entstehungsmechanismus, nicht möglich. Alle Therapieansätze und verwendete Substanzen zielen darauf ab, durch unterschiedliche Wirkmechanismen die Entzündungsreaktion möglichst weitgehend zum Erliegen zu bringen (61).

4.3.1.1 Glukokortikoide

Sowohl bei MC als auch CU kommen Glukokortikoidpräparate in der Schubtherapie zum Einsatz. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils bei langfristiger Anwendung sind sie nicht zur remissionserhaltenden Dauertherapie geeignet (61). Darüber hinaus kann ein langfristiger Einsatz von Kortison zu einer Steroidresistenz oder einer Steroidabhängigkeit führen, wobei die Wirkung stark vermindert ist, bzw. es beim Absetzen zu einem neuerlichen akuten Schub kommen würde (61). Besonders in der Therapie von Kindern und Jugendlichen soll darauf geachtet werden, Steroide

möglichst wenig und nur sehr kurzfristig einzusetzen (21).

Budesonid

Ein akuter Schub sowohl von CU als auch MC mit leichter entzündlicher Aktivität kann mit topischem Kortison behandelt werden (13,21). Hierfür wird Budesonid eingesetzt. Die Darreichungsform hängt von der Lokalisation der Entzündung ab. Budesonidpräparate gibt es zur rektalen Verabreichung als Suppositorien, Schäume oder Klysmen (61). Sie sind maximal bis zur linken Kolonflexur wirksam und kommen bei der Colitis Ulcerosa oder bei MC mit distalem Befall zur Anwendung (61). Oral eingenommen dehnt sich die Wirkung auf proximal gelegene Abschnitte des GI-Trakts aus. Etwa 90 % des resorbierten Budesonids werden durch den First-Pass-Effekt der Leber abgebaut, sodass es trotz lokaler Wirkung kaum zu systemischen Nebenwirkungen kommt (61).

Prednisolon

Besteht ein akuter Schub mit mittlerer bis schwerer entzündlicher Aktivität, werden systemische Glukokortikoide verabreicht (13,21). Häufig eingesetzt wird Prednisolon, welches intravenös oder oral verabreicht werden kann (13,21).

4.3.1.2 Aminosalicylate

Hauptsächlich in der Therapie der Colitis Ulcerosa kommen Aminosalicylate zu Einsatz (13). Die hauptsächlich verwendete Substanz ist Mesalazin (5-Aminosalicylsäure, 5-ASA). Darüber hinaus gibt es auch noch Sulfasalazin und Olsalazin. Dabei handelt es sich um Mesalazin-Prodrugs, die im Kolon durch bakterielle Enzyme zu Mesalazin gespalten werden (61). Aminosalicylate wirken durch eine Hemmung von proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren entzündungshemmend, allerdings nur bei direktem Schleimhautkontakt (61). Mesalazinpräparate gibt es in zahlreichen Darreichungsformen. Je nach gewünschtem Wirkort ist dementsprechend eine auszuwählen. Um eine Wirkung im terminalen Ileum und proximalen Kolon zu erreichen, können magensaftresistente Tabletten verwendet werden (13). Um die distaler gelegenen Kolonabschnitte zu erreichen, kommen Klysmen, Schäume oder Suppositorien zum Einsatz (13,61). Der Einsatz von Aminosalicylaten zur

Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie der CU wird durch die aktuell gültige S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen (13).

Der Einsatz von 5-ASA-Präparaten in der Behandlung von MC wird durch die S3-Leitlinie nicht eindeutig empfohlen, da die Wirksamkeit nicht sicher durch klinische Studien belegt werden kann (21).

4.3.1.3 Biologika

Morbus Crohn

Biologika werden sowohl als Induktionstherapie als auch als remissionserhaltenden Therapie des Mb. Crohn eingesetzt (21,30). Verwendet werden TNF- α -Inhibitoren wie Infliximab und Adalimumab, der Integrin-Antikörper Vedolizumab, sowie der IL-12/IL-23-Antikörper Ustekinumab (21,30). Die Biologika werden in mehrwöchigen Intervallen subkutan oder intravenös verabreicht (21,61,62).

Colitis Ulcerosa

Auch in der Therapie der CU kommen Biologika zum Einsatz. Die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab, der Integrin-AK Vedolizumab und auch der IL-12/IL-23-AK Ustekinumab finden in der Remissionserhaltung Verwendung (4,13). Besonders bei fehlendem Ansprechen auf Steroide und mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität oder fulminantem Verlauf werden Biologika angewandt (13,62).

4.3.1.4 Immunsuppressiva

Mb. Crohn

Zur Remissionserhaltung bei Mb. Crohn können Immunsuppressiva zum Einsatz kommen (21,30). Auch bei steroidrefraktärem oder steroidabhängigem Verlauf werden sie genutzt (62). Eingesetzt werden die Purin-Analoga Azathioprin und 6-Mercaptopurin (Thiopurine) sowie der Folsäure-Antagonist Methotrexat (MTX) (61,62). Die Autoren der S3-Leitlinie sowie der ECCO-Leitlinie empfehlen unter anderem die Verwendung von Thiopurinen und MTX zur Behandlung eines steroidabhängigen Verlaufs sowie den Einsatz von Thiopurinen zur Therapie eines steroidrefraktären Verlaufs (21,30).

Colitis Ulcerosa

Auch zur Therapie der Colitis Ulcerosa kommen Immunsuppressiva zum Einsatz. Verwendet werden in erster Linie Azathioprin und seltener die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A oder Tacrolimus (62). Eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin ist neben anderen Alternativen indiziert, wenn eine unzureichende Wirksamkeit von 5-ASA Präparaten vorliegt oder eine Steroidabhängigkeit besteht (13). Beim Vorliegen eines steroidrefraktären mittelschweren bis schweren oder fulminantem Verlauf kann Ciclosporin A eingesetzt werden (13). Ebenfalls bei steroidrefraktären, schweren oder fulminanten Verläufen kann Tacrolimus zur Behandlung verwendet werden (13,61).

4.3.2 Therapieaufbau

Die nachfolgenden Grafiken und Tabellen geben einen Überblick über die einzelnen Stufen der Remissionsinduktion und Remissionserhaltung der Colitis Ulcerosa und des Mb. Crohn in der Pädiatrie. Die dargestellten Schritte ergeben sich aus den Leitlinien der ECCO und ESPGHAN und den S3-Leitlinien der DGVS zu CU und MC (4,13,21,30,63).

4.3.2.1 Colitis Ulcerosa

Induktionstherapie der pädiatrischen Colitis Ulcerosa

Die Therapie der Colitis Ulcerosa ist eine Stufentherapie. Tabelle 11 stellt den Einstieg in die Therapie nach Krankheitsaktivität gemäß der ECCO und ESPGHAN-Leitlinien dar (64). Abbildung 4 veranschaulicht den stufenförmigen Therapieaufbau.

Situation	Therapie
Akuter Schub, leichte Aktivität*	5-ASA Präparate rektal/oral
Akuter Schub, leichte Aktivität, fehlendes Therapieansprechen in 7-14d	Budesonid MMX, BPD
Akuter Schub, moderate Aktivität**	Systemische Glukokortikoide oral
Akuter Schub, schwere Aktivität***	Systemische Glukokortikoide i.v., Infliximab, Tacrolimus, Ciclosporin A

Tabelle 11: Induktionstherapie pädiatrische CU (eigene Darstellung) (64).

*leichte Aktivität: PUCAI 10-35, **moderate Aktivität: PUCAI 36-60, *** schwere Aktivität: PUCAI $\geq$ 65

Liegt eine leichte Krankheitsaktivität vor, werden zunächst 5-ASA-Präparate verabreicht (64). Diese werden bei einer isolierten Proktitis rektal, bei größerer Ausdehnung oder fehlender Wirksamkeit durch orale Gabe ergänzt. Kommt es zu keinem Ansprechen auf die Therapie wird um eine Stufe eskaliert, was die Anwendung topischer Steroide, wie orales BDP (Beclomethasondipropionat) oder Budesonid-Multi-Matrix-Formulierungen (MMX) bedeutet (64). Nach den Therapiestufen der ECCO und ESPGHAN wird bei fehlendem Ansprechen die Therapie weiter eskaliert, wobei Glukokortikoide zunächst oral, dann i.v. verabreicht werden (64). Besteht eine Steroidresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen eine Steroidtherapie, so kann auf Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus zur Remissionsinduktion ausgewichen werden (13,64). Liegt ein fulminanter Schub vor, der nicht auf eine medikamentöse Therapie anspricht, muss eine Proktokolektomie erwogen werden (13,64).

Tritt nach einer Phase der Remission ein neuerlicher Schub auf, sollte die zuletzt erfolgreiche Induktionstherapie wiederholt werden (13).

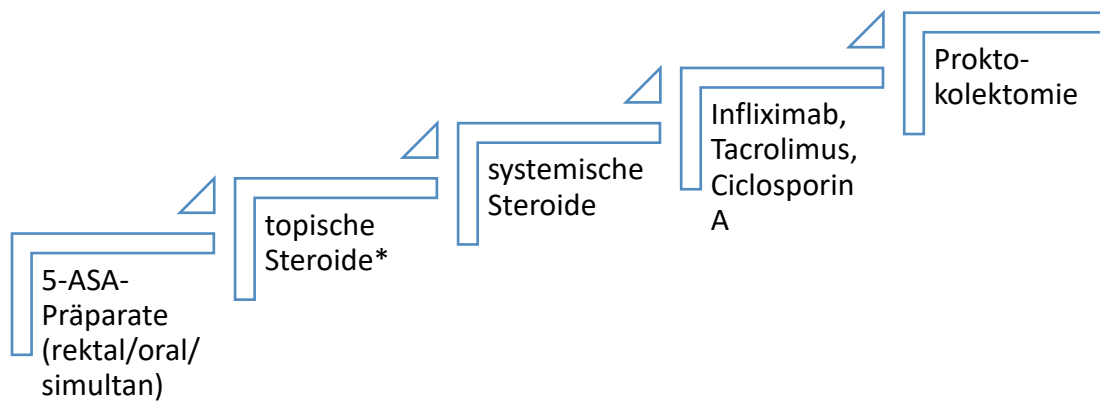


Abbildung 4: Induktionstherapie pädiatrische CU (eigene Darstellung) (64).

*Budesonid-MMX, Budesonid-Schaum, Beclomethasondipropionat (BDP)

Erhaltungstherapie der pädiatrischen Colitis Ulcerosa

Besteht ein Ansprechen auf 5-ASA-Präparate und Steroide eignen sich die 5-Aminosalicylate auch zur remissionserhaltenden Therapie (64). Auch hier werden sie primär rektal verabreicht, können aber bei zu geringer Wirksamkeit oder großer Ausdehnung auch zusätzlich oral verabreicht werden (64). Die Erhaltungstherapie mit 5-ASA-Präparaten sollte mindestens zwei Jahre durchgeführt werden, wenn sie wirksam ist (13). Treten weiterhin Schübe auf, kommt es unter 5-ASA-Therapie zu einem schweren Schub oder besteht ein chronisch aktiver Verlauf, muss die remissionserhaltende Therapie eskaliert werden (13,64). Nach der ECCO und ESPGHAN werden zunächst Thiopurine eingesetzt. Die nächste Stufe stellen TNF- α -Hemmer (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) dar (64). Im Falle eines Wirkungsverlusts der TNF- α -Hemmer wird Vedolizumab eingesetzt (64). Kann die CU nicht kontrolliert werden, muss eine Proktokolektomie erwogen werden (13,64).

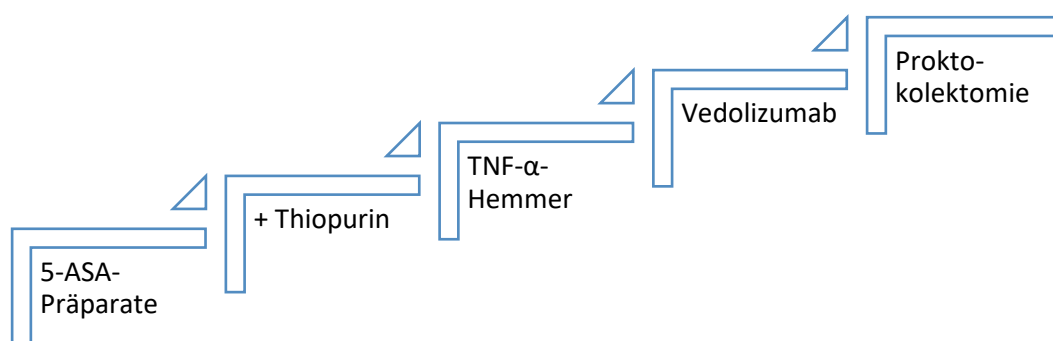


Abbildung 5: Erhaltungstherapie pädiatrische CU (eigene Darstellung) (64).

4.3.2.2 Mb. Crohn

Induktionstherapie des pädiatrischen Mb. Crohn

Die Induktionstherapie des pädiatrischen Mb. Crohn richtet sich nach dem Grad der Krankheitsaktivität sowie dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Tabelle 12 stellt die Therapieoptionen für verschiedene Ausgangssituationen gemäß der ECCO und ESPGHAN-Leitlinien sowie der DGVS Leitlinie dar (21,65).

Situation	Therapie
Akuter Schub, leichte-moderate Aktivität	EEN, bei Versagen topische oder ggf. systemische Steroide erwägen
Akuter Schub, hohes Risiko für schweren Verlauf* **	TNF- α -Hemmer
Akuter Schub, Vorliegen einer Wachstumsstörung	EEN + frühzeitigen Einsatz von TNF- α -Hemmern
Akuter Schub, keine Remission nach 12 Wochen adäquater Therapie	TNF- α -Hemmer

Tabelle 12: Induktionstherapie pädiatrischer MC (eigene Darstellung) (21).

*Hohes Risiko für schweren Verlauf bei: Stenosierende/ Penetrierende Erkrankung, tiefe Ulzerationen und weite Ausdehnung (L3, L4 nach Paris-Klassifikation), perianale Manifestationen. **Bei Start mit Infliximab: Kombination mit einem Immunsuppressivum für 6-12 Monate erwägen

Kommt es zu einem akuten Schub eines Mb. Crohn, stellt die Exklusive enterale Ernährung (EEN) die first-line-Therapie in der Pädiatrie dar (21,65). Nach der ECCO und ESPGHAN-Leitlinie kann die EEN als alleinige Therapie eingesetzt werden, wenn keine Risikofaktoren für einen schweren Verlauf vorliegen (65). Kommt es nach 2-4 Wochen EEN bei guter Compliance zu keinem ausreichenden Therapieansprechen, können Glukokortikoide verabreicht werden (21,65). Beschränkt sich der Befall auf Ausdehnung L1 (Ileum und Ceacum), kann Budesonid als topisches Steroid eingesetzt werden. Ist die Entzündung weiter distal lokalisiert oder die Ausbreitung größer, sollte statt Budesonid auf systemische Glukokortikoide zurückgegriffen werden (65).

Um Steroide zu sparen, sollte bei Kindern, die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (s. Tabelle 12) aufweisen, direkt ein TNF- α -Hemmer (Infliximab, Adalimumab) zur Remissionsinduktion eingesetzt werden. Ebenso sollte eine Induktion mit TNF- α -Hemmern eingeleitet werden, wenn nach 12 Wochen einer anderen Therapieoption keine Remission erreicht wurde (65). Wird Infliximab angesetzt, kann für 6-12 Monate eine Kombination mit einem Immunsuppressivum (z.B. Thiopurine) erfolgen (21,65). Liegen Fisteln vor, sollte die Remissionsinduktion ebenfalls mit einem TNF- α -Hemmer erfolgen, kombiniert mit antibiotischer Therapie und ggf. chirurgischen Maßnahmen (65).

Erhaltungstherapie des pädiatrischen Mb. Crohn

Zur Remissionserhaltung können unterschiedliche Optionen eingesetzt werden. Bei Kindern in Remission, die keine Risikofaktoren für einen schweren Verlauf aufweisen, kann eine partielle enterale Ernährungstherapie, die mindestens 50 % des Tagesenergiebedarfs abdeckt, als Maintenance enteral Nutrition (MEN) angewandt werden (65). Hierbei erweist sich häufig die Compliance als problematisch, da die Trinknahrung in vielen Fällen nicht auf Dauer toleriert wird. Eine Option zum Remissionserhalt stellen Immunsuppressiva, in erster Linie Azathioprin, selten Methotrexat, dar (65). Wurde bereits die Remissionsinduktion mit TNF- α -Hemmern durchgeführt oder versagt eine andere Erhaltungstherapie, sollte die Remissionserhaltung weiter mit TNF- α -Hemmern durchgeführt werden (21,65). Verlieren diese ihre Wirkung, können auch Vedolizumab und Ustekinumab eingesetzt werden (65). Zu jeden Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, besonders aber beim Auftreten von Komplikationen oder Therapieversagen, sollte geprüft werden, ob die Patient*Innen von chirurgischen Maßnahmen profitieren könnten (21,65).

Situation	Therapie
Milder Verlauf	MEN, ggf. Observanz ohne Therapie
Moderater-schwerer Verlauf	AZA, TNF- α -Hemmer, Vedolizumab, Ustekinumab
Reservemedikament	MTX
Versagen der konservativen Therapie; Auftreten schwerer Komplikationen	Operative und/oder interventionelle Maßnahmen

Tabelle 13: Remissionserhaltung pädiatrischer MC (eigene Darstellung) (21,65).

MEN= Maintenance enteral Nutrition, AZA= Azathioprin, MTX=Methotrexat

4.3.3 Unterschiede zu Erwachsenen

Tritt eine CED im Kindesalter auf, ergeben sich zusätzliche Problemstellungen, auf die in der Therapiesteuerung Rücksicht genommen werden muss (66). Zusätzlich zur Suppression der Entzündung erfordert die Ernährungs- und Wachstumssituation besondere Aufmerksamkeit (66). Die zur Behandlung von CED eingesetzten Glukokortikoide haben über ihr ohnehin ungünstiges Nebenwirkungsprofil hinaus auch einen negativen Einfluss auf das kindliche Wachstum und die Pubertätsentwicklung (66). Daher muss im pädiatrischen Bereich darauf geachtet werden, Glukokortikoide möglichst sparsam einzusetzen und wenn möglich Alternativen zu wählen (65).

Über den möglichst geringen Einsatz von Steroiden hinaus zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Therapie der Colitis Ulcerosa zwischen Kindern und Erwachsenen (13,64). Dies stellt sich bei Mb. Crohn aufgrund der ausgezeichneten Wirksamkeit der Ernährungsbasierten Therapieansätze anders dar. Bei Kindern wird mit sehr guten Ansprechraten die Exklusive enterale Ernährungstherapie zur Remissionsinduktion angewandt (65). Diese ist über die gute Wirksamkeit auch äußerst nebenwirkungsarm und verbessert die oftmals kritische Ernährungssituation. Die Wirkung der EEN wurde auch an Erwachsenen in mehreren Studien untersucht. Obwohl eine positive Wirkung nachweisbar ist, erzielt sie bei Erwachsenen keine vergleichbar positiven Ergebnisse und kann daher nicht als alleinige Therapie angewandt werden (21,65).

Ebenfalls steroidsparend in der Pädiatrie wirkt der vergleichsweise schnellere Griff zu Biologika, die beispielsweise beim Vorliegen einer Wachstumsstörung frühzeitig eingesetzt werden sollten. Bei milden Verläufen kann bei Kindern die MEN als alleinige Erhaltungstherapie eingesetzt werden (65).

5 Ergebnisse: Besondere Herausforderungen der pädiatrischen CED

Die physiologischerweise kontinuierlich voranschreitende Entwicklung eines Kindes kann durch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung negativ beeinflusst werden. Häufig treten Störungen des Wachstums auf, oder es kommt zu Verzögerungen der Pubertätsentwicklung. Auch das Erreichen der Peak Bone Mass, einer der wichtigsten Prädiktoren für die Knochendichte im Alter, kann durch eine CED in der Kindheit behindert werden. Nicht zu übersehen ist auch, dass mit einer solch schweren, chronischen Erkrankung eine immense psychische Belastung einhergeht. Diese besonderen Herausforderungen in der ärztlichen Betreuung von CED-erkrankten Kindern und Jugendlichen werden in diesem Kapitel erörtert.

5.1 Wachstumsstörungen

Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung im Kindesalter birgt ein erhöhtes Risiko für Wachstumsstörungen (67). Betroffene von Mb. Crohn haben hierfür ein höheres Risiko als bei Colitis Ulcerosa (68).

5.1.1 Definition Wachstumsstörung

Eine Wachstumsstörung zeigt sich als pathologisch verminderte Wachstumsgeschwindigkeit oder als Kleinwuchs. Kleinwuchs ist definiert als eine Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile beziehungsweise einem z-score (= „standard deviation score“ = SDS) von unter -2 (67).

Eine Wachstumsstörung wird anhand von Abweichungen auf der Perzentilenkurve für Körpergröße erkannt (69). Das Erkennen einer Wachstumsverzögerung setzt dementsprechend regelmäßige Kontrollen der Körpergröße sowie Eintragungen in eine Perzentilenkurve voraus (69). Zur Überwachung der Wachstumsgeschwindigkeit gibt es ebenfalls entsprechende Perzentilenkurven, auf denen die Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Zeiteinheit eingetragen wird.

Im Rahmen eines gesunden Wachstums durchkreuzen Kinder nach dem dritten Lebensjahr bis zum Beginn der Pubertät keine Hauptperzentilen mehr, sondern wachsen ungefähr parallel zu einer solchen (69). Werden eine oder sogar mehrere Hauptperzentilen nach unten durchkreuzt, ist von einer Wachstumsstörung auszugehen. Eine Wachstumsgeschwindigkeit an der 25. Perzentile ist mindestens erforderlich, um die Größenperzentile halten zu können (70).

Speziell für CED wurden in der Paris-Klassifikation die folgenden Kriterien für das Vorliegen einer Wachstumsstörung definiert (55):

Voraussetzung: Der z-score ist bei Diagnosestellung oder im Verlauf niedriger als erwartet.

- Eine Abweichung des z-score für Körpergröße von > 2.0 von der errechneten Zielgröße
 - eine Differenz zwischen dem z-score vor Erkrankungsbeginn und dem aktuellen z-score von > 1.0
- Eine Abnahme des z-score von ≥ 0.75 seit Diagnosestellung

5.1.2 Häufigkeit und Auswirkung

15 - 40 % der pädiatrischen Patient*Innen weisen bei der Erstdiagnose eines Mb. Crohn eine Wachstumsstörung auf, bei CU hingegen nur 3 - 10 % (71). Eine Verzögerung des Längenwachstums kann auch vor der gastrointestinalen Symptomatik auffällig werden (71). Männliche Kinder und Jugendliche haben ein höheres Risiko, im Rahmen einer CED eine Wachstumsstörung zu entwickeln (72).

In einer retrospektiven Studie (73) von Sawczenko et al., die an Erwachsenen durchgeführt wurde, die vor dem 16. Geburtstag eine CED-Diagnose erhalten hatten, wurde untersucht, in welchem Ausmaß eine Abweichung von der errechneten Zielgröße bestand. Während bei Diagnosestellung eine Abweichung von -0.5 SD (Standard Deviation = Standardabweichung) vorlag, wurde der Rückstand bis zum Abschluss des Wachstums im Mittel auf -0.29 SD verkleinert, was in absoluten Zahlen -2.4 cm entspricht (73). Bei 80 % der Teilnehmer wurde eine moderate

Abweichung zur errechneten Zielgröße festgestellt. Bei 20 % zeigte sich jedoch ein großer Abstand zur Zielgröße von > 8 cm (73). Während also die meisten untersuchten Personen den zum Diagnosezeitpunkt vorliegenden Wachstumsrückstand noch in großen Teilen aufholen konnten, blieb circa ein Fünftel der Teilnehmer deutlich unter der erwarteten Größe (73). Laut den Autoren der Studie korrelieren die Körpergrößen-Standardabweichung zum Diagnosezeitpunkt, die Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung sowie eine Beteiligung des Jejunums negativ mit der letztlich erreichten Körpergröße (73).

Ein weiterer relevanter Faktor, der die letztendlich erreichte Größe beeinflusst, ist das Knochenalter der von CED betroffenen Kinder und Jugendlichen. Eine 2020 publizierte Studie von Gupta et al. (74) zeigte, dass CED-Patient*Innen häufig nach dem erwarteten Schluss der Epiphysenfugen (mit 15 Jahren für weibliche und 17 Jahren für männliche Jugendliche) noch weiter wachsen (74). In dieser Studie zeigten 80 % der Teilnehmer ein solches Wachstum, bei Betroffenen von MC war dieses häufiger zu beobachten (81 %) als bei CU (75 %). Dies legt nahe, dass das Knochenalter bei Kindern und Jugendlichen mit CED häufig niedriger ist als das biologische Alter, und somit auch nach dem erwarteten Stopp des Wachstums bei adäquater Therapie und gutem Therapieansprechen noch das Potenzial besteht, einen vorliegenden Wachstumsrückstand aufzuholen (74).

5.1.3 Ursachen von CED-assoziierten Wachstumsstörungen

Bei einer Wachstumsstörung im Rahmen einer CED handelt es sich um eine sekundäre Wachstumsstörung (67). Die Wachstumsstörung ist multifaktoriell bedingt. Die Ursachen umfassen unter anderem Mangelernährung, durch die lokale Entzündung bedingte Malabsorption, eine systemische Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und ein verändertes Ansprechen auf GH (Growth Hormone) (67). Zusätzlich kann auch eine Therapie mit Glukokortikoiden zur Entstehung einer Wachstumsstörung beitragen (75).

Mangelernährung und Malabsorption

Mangelernährung kommt zum einen durch eine zu geringe Nahrungsaufnahme zustande, die durch die Symptomatik der Erkrankung wie Schmerzen und Übelkeit

bedingt ist (67). Auch selbst auferlegte Einschränkungen hinsichtlich der Lebensmittelauswahl können zu Mangelernährung führen (76). Darüber hinaus können sich im Rahmen der Entzündung ausgeschüttete proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6 auch negativ auf Appetit und Nahrungsaufnahme auswirken sowie eine katabole Stoffwechsellage begünstigen (53).

Maldigestion beziehungsweise Malabsorption treten bedingt durch die lokale Entzündung und die strukturellen Schäden des Darms auf. Beispielsweise kann die durch Entzündung geschädigte Schleimhaut ihrer Resorptionsaufgabe nicht mehr nachkommen, Fisteln verkleinern die resorptive Oberfläche und eine zu kurze Passagezeiten bei Diarrhoe verhindert eine effektive Resorption von Makro- und Mikronährstoffen (67,76). Dabei ist nicht nur die aufgenommene Menge an Kcal zu gering, es kommt auch zu einer Unterversorgung mit Vitaminen und Mikronährstoffen. Speziell in Bezug auf Eisen, Vitamin B12, Folsäure, Zink, Vitamin D und weitere fettlösliche Vitamine werden häufig Mängel festgestellt (67). Auf eine adäquate Eisenversorgung sollte aufgrund des hohen Risikos für die Entstehung einer Eisenmangelanämie besonders geachtet werden (76). Eine Beteiligung des Dünndarms birgt aufgrund seiner resorptiven Funktion ein besonders hohes Risiko für Mangelernährung (53). Insbesondere eine Beteiligung des Jejunums bei MC scheint mit einem erhöhten Risiko für Mangelernährung und Wachstumsstörungen einherzugehen (77).

Systemisch inflammatorische Prozesse

Bei von CED betroffenen Kindern und Jugendlichen scheint eine Störung der GH-IGF-1-Achse vorzuliegen, die, über Mangelernährung hinaus, mit ein Faktor in der Entstehung einer Wachstumsstörung zu sein scheint (78). Der IGF-1-Spiegel ist bei pädiatrischen Mb. Crohn Patient*Innen mit aktiver Erkrankung trotz normaler GH-Spiegel erniedrigt (53,67).

Proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α , IL-1, IL-6, nehmen in mehrerer Hinsicht Einfluss auf das GH-IGF-1-System. Sie können die Signaltransduktion von GH sowohl in der Leber beeinflussen, was in einer Reduktion der Produktion von IGF-1 resultiert, als auch direkt an den Chondrozyten der Wachstumsfuge negative Auswirkungen zeigen (67). Auch die Konzentration der IGF-1 Bindungsproteine scheint sich unter Zytokineinfluss zu reduzieren (67).

Dass die gesteigerte Menge zirkulierender proinflammatorischer Zytokine eine wichtige Rolle spielt, ist auch daran erkennbar, dass eine mit TNF- α -Hemmern erfolgreich durchgeführte Therapie zu einer Erhöhung der IGF-1-Spiegel und einer Zunahme an Knochen- und Muskelmasse führt (79).

Iatrogene Ursachen

Die Auswirkungen von Glukokortikoiden auf das Wachstum sind vielfältig. Glukokortikoide hemmen unter anderem die pulsatile Ausschüttung von GH (80). Sie blockieren direkt an den Chondrozyten der Wachstumsfugen die Aktivierung der Rezeptoren für GH und IGF-1 (80). Zusätzlich reduzieren sie auch die Expression dieser Rezeptoren an den Chondrozyten (80). Die negative Beeinflussung des Wachstums ist mit ein Grund, wieso in der Therapie pädiatrischer CED darauf geachtet werden soll, eine längerfristige Gabe von Glukokortikoiden zu vermeiden (21).

5.1.4 Prävention und Therapie

Die Entstehung einer Wachstumsstörung bei pädiatrischen CED-Patient*Innen ist multifaktoriell. Daher muss auch die Therapie derselben mehrere Ansätze verfolgen, um erfolgreich sein zu können.

Ernährung

Grundsätzlich gelten für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen keine anderen Ernährungsempfehlungen als für gesunde. Weisen Kinder eine Mangelernährung auf, ist eine Beiziehung von entsprechend ausgebildetem diätologischen Fachpersonal unabdingbar. Die ESPGHAN empfiehlt eine regelmäßige Dokumentation der konsumierten Lebensmittel über 3-5 Tage (81). Damit soll das behandelnde Fachpersonal analysieren können, ob Makro- und Mikronährstoffbedarf durch die Ernährung gedeckt werden, oder ob Supplementationen erforderlich sind (81).

Pädiatrische CED Patient*Innen, die hinsichtlich Größe oder Gewicht unter der altersentsprechenden Norm liegen, leiden häufig neben einem generellen Mangel an durch Nahrung konsumierter Energie an einem Proteinmangel in der Ernährung (76). Jedoch können auch übergewichtige Kinder von Mangelernährung betroffen

sein (82). Die DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) empfiehlt, auch bei übergewichtigen Kindern die Versorgung mit kritischen Nährstoffen sowie den Anteil an fettfreier Körpermasse zu kontrollieren, um nicht durch das äußerlich sichtbare Übergewicht eine Mangelernährung zu übersehen (82).

Im akuten Schub verlieren Kinder mit CED vermehrt Proteine (81). Um diesen Verlust und die im Schub üblicherweise geringere Nahrungsaufnahme zu kompensieren, wird empfohlen, in diesen Phasen die tägliche Proteinaufnahme um 25 % zu steigern (81).

Häufig bestehen auch Mängel an Mikronährstoffen. Fritz et al. haben in einem 2019 publizierten systematischen Review (83) Studien zum Thema Mikronährstoffmangel bei pädiatrischen CED analysiert und daraus Empfehlungen zu Kontrollen erstellt (83). Sie empfehlen in jährlichem Abstand die Kontrolle der Eisenparameter und des Vitamin D-Spiegels für alle CED-Patient*Innen, eine jährliche Kontrolle des Zink-Spiegels bei Mb. Crohn sowie eine regelmäßige Kontrolle des Vitamin B12- und Folsäure-Spiegels wenn durch eine Dünndarmbeteiligung eine Malabsorption dieser Vitamine wahrscheinlich ist (83).

Therapie

Die höchste Priorität, um Wachstumsstörungen vorzubeugen bzw. zu therapieren, hat eine frühzeitige Therapie bis zur Remission.

Wie oben bereits erwähnt, übt die Gabe von Glukokortikoiden einen negativen Einfluss auf das Wachstum von Kindern und Jugendlichen aus. Die DGVS und die ECCO empfehlen daher eine möglichst steroidsparende Therapie (13,21,65). Zur steroidfreien Remissionsinduktion bei Mb. Crohn eignet sich die exklusive enterale Ernährungstherapie (EEN) (21). Die EEN hat darüber hinaus auch positive Effekte auf den Ernährungszustand, das Wachstum und die intestinale Entzündung (21). Diese wird an späterer Stelle der Arbeit genauer erläutert.

Besteht bereits eine Wachstumsstörung, soll laut ECCO-Leitlinie primär eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren zur Remissionsinduktion verwendet werden, wenn die EEN nicht ausreicht (30). DeBoer et al. publizierten 2018 eine prospektive Kohortenstudie (79), die die Auswirkungen von einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren auf den IGF-1 Spiegel und die Knochen- und Muskelmasse untersuchte (79). In der

untersuchten Kohorte erhöhte sich der IGF-1 Spiegel nach 12 Monaten statistisch signifikant. Auch die durch DXA ermittelte Knochen- und Muskelmasse nahm in der Kohorte zu (79).

Die Behandlung einer Wachstumsstörung durch die Gabe von Wachstumshormon wird gegenwärtig nicht empfohlen (10,21). Zur Verwendung von GH zur Therapie einer CED-assoziierten Wachstumsstörung gibt es zwar bereits Studien, allerdings nur wenige (84). In einigen davon konnte ein positiver Effekt auf das Wachstum der Teilnehmenden beobachtet werden (84). Die Resultate einer längerfristigen GH-Therapie waren allerdings in keiner Studie besser als die Reduktion der Krankheitsaktivität durch etablierte Therapieansätze (84). Bei erfolgreicher Therapie und möglichst dauerhafter Remission oder zumindest minimal möglicher Schubfrequenz ist mit einem normalen Wachstum und Erreichen der individuell erwartbaren Körpergröße zu rechnen (67).

5.2 Verzögerung der Pubertätsentwicklung

Eng verknüpft mit dem Wachstum ist auch das Thema Pubertät bei Kindern und Jugendlichen mit CED. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können zu einer Verzögerung bzw. dem Ausbleiben der altersgerechten Entwicklung führen (85). Kinder mit Mb. Crohn sind hierdurch deutlich mehr gefährdet als Kinder mit CU (86).

5.2.1 Definition

Eine Verzögerung der Pubertät wird definiert als das Fehlen einer zeitgerechten Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale (87). Bei Mädchen gilt die Pubertät als verzögert, wenn mit 13 Jahren kein Brustwachstum feststellbar ist, bei Jungen, wenn mit 14 Jahren kein Hodenwachstum erkennbar ist (87). In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (87), die unabhängig von der chronischen Erkrankung natürlich auch Kinder mit CED betreffen kann.

Zur Erfassung des individuellen Entwicklungsstadiums wird die Einteilung der Pubertätsstadien nach Tanner verwendet (87). Hierbei handelt es sich um eine

Stadieneinteilung der Entwicklung der weiblichen Brust, Schambehaarung und dem männlichen Genital. Es werden 5 Stadien unterschieden, von I (präpubertär) bis V (erwachsen) (87). Die S3-Leitlinie für Mb. Crohn empfiehlt eine regelmäßige klinische Überprüfung des Pubertätsfortschritts mittels Tanner-Stadien, um gegebenenfalls eine Verzögerung rasch zu bemerken (21).

5.2.2 Häufigkeit von Entwicklungsverzögerungen

Es gibt nur wenige Daten dazu, Wie viele Kinder mit CED von einer Pubertätsverzögerung betroffen sind. Eine Studie aus Südkorea (88) beobachtete bei 11 % ihrer Teilnehmer (männlich und weiblich zusammen) eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung (88). Gupta et al. (89) verglichen das Alter, in dem die Menarche auftrat, zwischen einer US-amerikanischen Kohorte von Mädchen mit MC und einer gesunden Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie ließ sich eine Verzögerung im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (89). Das mediane Alter, in dem Mädchen der Kontrollgruppe ihre erste Menstruationsblutung erlebten, lag bei 12.0 Jahren, in der MC-Gruppe bei 13.9 Jahren (89).

5.2.3 Auswirkungen

Ein nicht zeitgerechtes Eintreten der Pubertät kann nachhaltig negative Auswirkungen haben. Der physiologische Aufbau der Knochenmasse, der bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig deutlich suboptimal verläuft, wird durch eine Störung der Pubertätsentwicklung beeinflusst (88). Etwa 20 % der endgültigen Körpergröße werden durch das mit Pubertät einhergehende Wachstum erreicht (86). Ein Ausbleiben dieses Wachstumsschubs kann unter Umständen nicht mehr aufgeholt werden (88). Durchaus zu beachten sind auch die psychischen Auswirkungen, die entstehen, wenn Kinder damit konfrontiert sind, sich nicht wie ihre gleichaltrigen Peers zu entwickeln (31).

5.2.4 Ursachen

Die Störung im Ablauf der physiologischen Pubertätsentwicklung ist vermutlich multifaktoriell bedingt. Sie betrifft nicht nur Kinder mit CED, sondern ist generell ein häufiges Phänomen bei Kindern mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen (90). Die Ursachen dafür sind nicht abschließend geklärt, mehr Forschung in diese Richtung wäre hier erforderlich. Verantwortlich gemacht werden für die Verzögerung der Pubertät einerseits Mangelernährung und Untergewicht und daraus resultierende hormonelle Veränderungen, andererseits der Einfluss proinflammatorischer Zytokine auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (68,85,91).

Untergewicht und Leptinspiegel

Einfluss auf den zeitgerechten Beginn der Pubertät hat auf jeden Fall der Ernährungsstatus. Dieser zeigt sich bei Kindern mit CED, im Speziellen MC, häufig reduziert (85). In der oben erwähnten koreanischen Studie zeigte sich, dass eine verzögerte Pubertät mit einem niedrigen Körpergewicht assoziiert war (88). Eine starke Einschränkung der konsumierten Kalorien mit folgender Abnahme von Körpergewicht können die hypothalamische Sekretion von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) negativ beeinflussen, was in der Folge zu einer Reduktion der Sekretion der Gonadotropine FSH und LH führt und damit eine Verzögerung der Pubertät erklären kann (91).

In Diskussion steht, ob ein durch niedriges Körpergewicht bedingter, niedriger Leptinspiegel das Einsetzen der Pubertät verzögert (86). Der Leptinspiegel steigt physiologischerweise kurz vor Beginn der Pubertät deutlich an. Eine von DeBoer et al. publizierte Studie (92) untersuchte unter anderem den Zusammenhang zwischen Colitis, Leptinspiegel und Pubertät an männlichen Mäusen. Die Colitis-Mäuse zeigten im Vergleich ein niedrigeres Körpergewicht und eine verzögert einsetzende Pubertät (92). Jedoch unterschieden sich die Leptinspiegel zwischen den Gruppen nicht signifikant, was darauf hindeutet, dass der Effekt der Entzündung auf die Pubertät deutlich über den der Reduktion des Leptinspiegels aufgrund niedrigen Körpergewichts hinausgeht (92).

Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse unter Einfluss proinflammatorischer Zytokine

Es gibt Hinweise darauf, dass proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α und IL-1 Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse haben (91). Es konnte gezeigt werden, dass diese Zytokine einen negativen Einfluss auf die Sekretion von Geschlechtshormonen ausüben, sowohl durch eine direkte Wirkung an den Gonaden als auch durch eine Suppression der hypothalamischen GnRH-Ausschüttung (85). Eine Verzögerung der Pubertät ist häufiger bei Kindern, bei denen keine Remission erzielt werden konnte oder die präpubertär eine besonders hohe Schubfrequenz aufwiesen (91). In einer Studie von Jin et al. (88) zeigte sich eine Korrelation von Testosteronwerten bei männlichen Teilnehmern und dem PCDAI-Wert. Patienten mit einem PCDAI ≥ 30 wiesen niedrigere Testosteronwerte auf als Patienten mit einem geringeren PCDAI (88).

5.2.5 Therapie

Therapeutisch ist die Optimierung der antiinflammatorischen Therapie sowie die Optimierung der Kalorien- und Nährstoffzufuhr entscheidend, um die physiologische Pubertätsentwicklung zu ermöglichen (88). Eine regelmäßige klinische Kontrolle der Tanner-Stadien ermöglicht ein rasches Erkennen einer gegebenenfalls vorliegenden Entwicklungsverzögerung (88).

Im Falle einer vorliegenden Wachstumsstörungen oder Pubertätsentwicklungsverzögerung wird von den aktuellen Leitlinien eine Remissionsinduktion mittels EEN oder TNF- α -Hemmer empfohlen, um Steroide zu sparen (21,30). Es wird sich klar gegen den Einsatz von Hormonsubstitution ausgesprochen, sowohl GH als auch Sexualhormone, um Wachstum und Pubertät zu induzieren (21). Dies stellt keine kausale Behandlung der Ursachen dar.

5.3 Knochendichte

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können einen negativen Einfluss auf die Knochengesundheit von Kindern und Jugendlichen ausüben (93). So können Auffälligkeiten bezüglich Knochenmasse, strukturellem Aufbau der Knochen, Knochenmineralisation sowie dem Knochenstoffwechsel auftreten (93). Eine mangelhafte Knochengesundheit kann im Wesentlichen zwei Konsequenzen bedingen. Einerseits ein möglicherweise erhöhtes Risiko, in Kindheit, Adoleszenz oder jungem Erwachsenenalter Frakturen zu erleiden, andererseits ein eindeutig erhöhtes Risiko, im höheren Lebensalter Osteoporose zu entwickeln (93).

Schon im Jahr 2000 konnte eine Kohortenstudie feststellen, dass die Inzidenz von Hüft-, Wirbelkörper-, Rippen- und Unterarmfrakturen in der untersuchten CED-Gruppe um 40 % höher lag als bei Personen ohne CED desselben Geschlechts und derselben Altersgruppe (94).

In der aktuell gültigen Fassung der S3-Leitlinie Morbus Crohn wird die Erfassung der Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen nur bei suspekt pathologischer Fraktur nach Bagatelltrauma empfohlen (21). Für Erwachsene sieht die Leitlinie eine Knochendichtemessung bei längerfristiger systemischer Steroidtherapie vor (21). In der CU-Leitlinie findet die Knochendichte keine Berücksichtigung (13).

5.3.1 Assoziation zwischen pädiatrischer CED und niedriger BMD

Inwieweit sich die Knochendichte (BMD – Bone Mineral Density) von Kindern mit CED von der gesunder Altersgenossen unterscheidet, war bereits Fragestellung in zahlreichen Studien. Die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Während etliche Publikationen (95,96) eine mild bis moderat verminderte BMD erkennen, gibt es auch Studien, wie etwa von Sylvester et al. (97), die keinen signifikanten Unterschied in der BMD zwischen CED-erkrankten und gesunden Kindern nachweisen können (97). Auch in dieser Publikation konnten die Autoren allerdings einen veränderten Knochenstoffwechsel nachweisen (97).

Auch Werkstetter et al. (98) erkannten in ihrer Studie Veränderungen im Knochenstoffwechsel. Auch der geometrische Aufbau der Knochen zeigt sich verändert (98).

Die trabekuläre Knochendichte sowie die Dicke der kortikalen Schicht scheinen bei Kindern mit CED vermindert zu sein (98). Gordon et al. (99) berichten in ihrem rezent publizierten Review ebenfalls, dass eine verminderte BMD ein häufiger Befund bei pädiatrischer CED ist (99). Ferner zeigte sich eine Assoziation zwischen Wachstumsstörung und niedriger BMD. Eine geringer als individuell zu erwartende Körpergröße ist mit einer geringeren BMD assoziiert (100).

Es gibt Hinweise, dass der bei Patient*Innen mit CED gehäuft zu beobachtende Verlust an Knochensubstanz (101) durch Veränderungen im RANK/RANKL/OPG-System bedingt ist (84). Die erhöhten Spiegel an proinflammatorischen Zytokinen, wie unter anderem TNF- α und IL-6 beeinflussen das physiologische Zusammenspiel dieser Faktoren so, dass es vermehrt zum Abbau von Knochen kommt (84).

5.3.2 Assoziation zwischen Frakturhäufigkeit und pädiatrischer CED

Zu der Fragestellung, ob das tatsächliche Risiko, eine Fraktur zu erleiden, bei Kindern mit CED höher ist, wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt.

Eine 2011 von Kappelman et al. publizierte Studie (102) untersuchte, ob Kinder und Jugendliche mit CED ein erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufweisen.

Die Frakturprävalenz unabhängig von der Lokalisation unterschied sich nicht signifikant zwischen der CED- und der Kontrollgruppe (102). In einer alterstratifizierten Auswertung der Daten zeigte sich, dass bei präpubertären Kindern die Prävalenz von Frakturen höher war als bei (post-)pubertären Studienteilnehmern. Diese unterschiedliche Frakturprävalenz zwischen den Altersgruppen ist allerdings auch bei Kindern ersichtlich, die nicht von CED betroffen sind (102). Jedoch errechneten die Autoren der Studie aus den Daten auch ein höheres Risiko für präpubertäre CED-Patient*Innen (in dieser Studie definiert als alle Teilnehmenden unter 12 Jahren), eine Fraktur zu erleiden als für die entsprechende Kontrollgruppe (102). Weiters wird in der Studie ein Trend zu Wirbelkörperfrakturen beschrieben, insbesondere bei Teilnehmenden mit Morbus Crohn (102). Mit Ausnahme von präpubertären Kindern mit CED besteht also kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Frakturen im Vergleich zur Normalbevölkerung (102).

5.3.3 Die Bedeutung der Peak Bone Mass

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen beeinflussen den kontinuierlichen Aufbau der Knochenmasse im Laufe der Kindheit und Adoleszenz. Wird diese nicht ausreichend aufgebaut, so steigt das Risiko, im späteren Leben Osteoporose zu entwickeln und pathologische Frakturen zu erleiden (93).

Bei gesunden Kindern und Jugendlichen steigt die Knochenmasse und Knochenmineraldichte im Laufe der Kindheit und Pubertät immer weiter an, bis sie ein Plateau erreicht (103). Die größte Rate an Zunahme der Knochenmineraldichte besteht normalerweise in der Pubertät (103).

Die maximale Knochenmasse (Peak Bone Mass) erreichen junge Menschen zum Ende der zweiten oder Beginn der dritten Lebensdekade (104). Frauen erreichen ihre maximale Knochenmineraldichte und damit auch Knochenmasse durchschnittlich zwischen 18-20 Jahren, Männer zwischen 18-23 Jahren (104).

Das Risiko, im höheren Lebensalter Osteoporose zu bekommen, ist einerseits abhängig von der erreichten PBM, andererseits von der Geschwindigkeit, mit der Knochenmasse im weiteren Leben abgebaut wird (104). Die Abbaurate wird von mehreren Faktoren determiniert, wie beispielsweise körperliche Belastung, Ernährung, Menopause oder gegebenenfalls systemische Glukokortikoidtherapien (105,106). Einige dieser Faktoren sind modifizierbar oder medikamentös beeinflussbar, beispielsweise durch Bisphosphonate oder Denosumab (107).

Rückwirkend nicht beeinflussbar ist hingegen die im jungen Erwachsenenalter erreichte PBM, weshalb die Sicherstellung eines ausreichenden Aufbaus von Knochenmasse in der Kindheit und Adoleszenz von großer Bedeutung ist (108).

5.3.3.1 Ursachen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen in der Kindheit und Adoleszenz können sich negativ auf den Aufbau der PBM auswirken (99). Morbus Crohn scheint den Knochenaufbau stärker zu beeinträchtigen als Colitis Ulcerosa (109).

Ausfälligkeiten in Bezug auf Knochenmasse, strukturellem Aufbau der Knochen, Knochenmineralisation sowie dem Knochenstoffwechsel bedingen einen mangelhaften Aufbau der PBM (93). Es werden multifaktorielle Ursachen für eine zu geringe PBM vermutet.

Mangelernährung

Eine Rolle spielt die oben beschriebene, gegebenenfalls vorliegende Mangelernährung, die zu Wachstumsstörungen führen kann. In einem rezenten systematischen Review (100) beschreiben Ricciuto et al. einen niedrigen BMI als assoziiert mit einer niedrigen BMD (100).

Verzögerte Pubertät

Auch ein verzögerter Pubertätseintritt und ein Ausbleiben des typischen Wachstumsschubs behindern den physiologischen Aufbau der Knochenmasse (93). Mehrere Studien konnten in der Vergangenheit bereits zeigen, dass eine verzögerte Pubertät mit einer Reduktion der PBM einhergeht (110). Die mit der Pubertät steigenden Spiegel der Geschlechtshormone Östrogen und Testosteron beeinflussen das Knochenwachstum maßgeblich (84). Während Testosteron vor allem appositionelles Wachstum der Knochen durch periostale Materialanlagerung bewirkt, ruft Östrogen ein endokortikales Knochenwachstum hervor (93). Beide gewährleisten somit eine gesunde Knochenentwicklung und damit einen adäquaten Aufbau der PBM (84,93).

Auch die bei CED auftretenden Veränderungen in der GH-IGF-1-Achse, die im Kapitel „Wachstumsstörungen“ beschrieben wurden, stören durch die erläuterten Mechanismen den physiologischen Aufbau der Knochenmasse (79,99).

Bewegungsmangel

Nicht zu vernachlässigen ist auch der Einfluss von Bewegung und Belastung des Muskuloskelettalen Systems. Eine Beobachtungsstudie von Sylvester et al. (111) beobachtete Veränderungen in der Körperzusammensetzung und Knochendichte bei Kindern mit einer CED-Erstdiagnose über 2 Jahre. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums waren der BMI und die FFM (Fat free mass – fettfreie Körpermasse) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe reduziert (111). Nach 2 Jahren unter Therapie hatte sich der BMI der Kinder mit CED normalisiert, die FFM und die Knochendichte waren allerdings immer noch niedriger als in der Kontrollgruppe (111). Der Ausgleich des BMI war in erster Linie durch eine Zunahme an Fettgewebe zustande gekommen (111). Die Knochendichte hatte sich signifikant verbessert, war aber nach wie vor niedriger als in der Kontrollgruppe (111). Die Autoren der Studie

betonen als mögliche Ursache für die Defizite einen Mangel an Bewegung und Belastung durch sportliche Aktivitäten (111). Ferner folgern die Autoren, dass möglicherweise ein bestehendes Defizit der FFM auch die physiologische Zunahme der Knochendichte behindert, da zu wenig mechanische Belastung auf das Skelett wirkt (111).

In eine ähnliche Richtung schlägt eine Publikation von Werkstetter et al. (112), die in einer Kohorte von Kindern mit CED unter anderem auch die fettfreie Körpermasse untersuchte, zusätzlich zu Parametern, die die physische Fitness abbilden (112). Erhoben wurde die Zahl der gegangenen Schritte pro Tag und die körperliche Aktivität in Stunden pro Tag. Gemessen wurde die Schlafdauer in Stunden pro Tag sowie die Griffkraft (112). Es wirkt nicht überraschend, dass die Teilnehmenden mit aktiver Erkrankung geringere Fitness und Aktivitätsparameter zeigten. Allerdings zeigte auch der relativ große Anteil der Kohorte, der sich klinisch in Remission befand (26 von 39 Teilnehmenden), im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite in der FFM und der Griffkraft sowie weniger physische Aktivität und gegangene Schritte pro Tag (112). Dies legt nahe, dass Kinder mit CED auch in Phasen der Remission einen weniger aktiven Lebensstil pflegen als altersentsprechend üblich. Werkstetter et al. postulieren, dass vermehrte körperliche Betätigung neben medikamentöser Therapie eine weitere Ressource darstellen könnte, um die Gesamtsituation der Patient*Innen zu verbessern. Sowohl hinsichtlich Körperkraft, Muskelmasse und Knochendichte, als auch auf psychischer Ebene (112).

Systemische Glukokortikoidtherapie

Systemische Therapien mit Glukokortikoiden beeinflussen den Knochenstoffwechsel nachweisbar negativ (113). Eine Studie von Vihinen et al. (113) untersuchte an einer Kohorte von Kindern mit aktiver CED vor, während, und 2 Monate nach einer Therapie mit Glukokortikoiden unterschiedliche Marker des Knochenstoffwechsels. Bereits vor der Initiation der Steroidtherapie zeigten sich der Knochenstoffwechsel bereits beeinträchtigt im Vergleich zur sich in Remission befindlichen Kontrollgruppe (113). Unter der laufenden Therapie verschlechterten sich die Werte statistisch signifikant. Zwei Monate nach Beendigung der Steroidtherapie erreichten die Knochenstoffwechselparameter die Werte der Kontrollgruppe, was die negative Auswirkung von Glukokortikoiden auf den Knochenstoffwechsel deutlich macht (113).

5.3.4 Schutz und Verbesserung der BMD und PBM

Aus den oben besprochenen negativen Einflüssen auf die Knochendichte und Peak Bone Mass ergeben sich Ansätze, diese zu schützen oder zu verbessern.

Sport

Ein nicht zu unterschätzender Ansatz, um die Knochendichte zu verbessern oder auf einem gesunden Niveau zu halten, kann verstärkte körperliche Aktivität sein. In den letzten Jahren wurden zu diesem Thema mehrere Studien publiziert (114–117), die eine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und BMD erkannten.

Sigurdsson et al. (115) konnten zeigen, dass verstärkte körperliche Aktivität positiv mit der BMD assoziiert ist. Junge Erwachsene mit seit Kindheit bestehender CED, die einen inaktiven Lebensstil führten, wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit korrespondierend niedrigem Aktivitätslevel im Median eine signifikant niedrigere Knochendichte, ermittelt via DXA, auf. CED-Patient*Innen hingegen, die einen aktiven Lebensstil pflegten, waren der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der Knochendichte ähnlich (115).

Bjelica et al. (114) ließen 11 Kinder mit CED ein 16-wöchiges Trainingsprogramm absolvieren. Vor Beginn, nach 8 Wochen und nach Abschluss wurden unter anderem die Muskelmasse sowie Knochendichte gemessen. Nach Abschluss des Trainingsblocks ergaben die Messungen einen Anstieg der Muskelmasse und der Knochendichte (114).

Auch eine kroatische Studie (117) untersuchte die Auswirkungen eines Trainingsprogramms, in diesem Fall allerdings über 6 Monate, auf eine Kohorte 42 CED-erkrankter Kinder in Remission. Nach 6 Monaten zeigt sich die per DXA erhobene BMD sowohl bei männlichen als auch weiblichen Teilnehmern signifikant erhöht (117).

Vitamin D3 Supplementation

Es gibt derzeit keine aussagekräftigen Daten dazu, ob bei CED-Patient*Innen ein höherer Vitamin D-Serumspiegel angestrebt werden sollte als in der gesunden Bevölkerung. Bis zu 60 % der pädiatrischen CED-Patient*Innen weisen allerdings einen Vitamin-D-Mangel auf (118). Auch scheint die benötigte Vitamin D-Zufuhr, um

einen Serumspiegel im Normalbereich zu erzielen, höher zu sein als bei gesunden Personen (99). Kinder mit MC, die initial mittels EEN therapiert werden, haben höhere Vitamin-D-Spiegel als Kinder, die initial mit Glukokortikoiden therapiert werden (118). Aktuell empfohlen ist die regelmäßige Überprüfung der Serumspiegel und gegebenenfalls Supplementation von Vitamin D (21), vorzugsweise als Vitamin D3 (Cholecalciferol), das einen größeren Einfluss auf den Serumspiegel zeigt als Vitamin D2 (Ergocalciferol) (99).

Wahl der medikamentösen Therapie

Um die Knochendichte zu schützen oder sogar zu verbessern, empfiehlt sich eine möglichst steroidsparende Therapie. Als gute Alternative zur Remissionsinduktion stellen sich auch hier die EEN und TNF- α -Hemmer dar. TNF- α -Hemmer konnten in Studien zeigen, dass sie die Knochendichte positiv beeinflussen (79), während die EEN am besten geeignet ist, um eine Mangelernährung auszugleichen (99).

5.4 Soziales/Psychie

Mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung diagnostiziert zu werden, stellt die Betroffenen neben der körperlichen Symptomatik vor große psychische Herausforderungen. Eine chronische Erkrankung mit oftmals so starker Symptomatik wirkt sich auf alle Lebensbereiche aus. Kinder und Jugendliche, die an CED erkrankt sind, erleben im Vergleich zu ihren gesunden Altersgenossen starke Einschränkungen. Die Entwicklung ihrer sozialen Fertigkeiten, der Aufbau zwischenmenschlicher Beziehungen, ihre Persönlichkeitsentwicklung, die Entwicklung von Autonomie und auch die schulische Leistung werden negativ beeinflusst (119). Sowohl durch diese Faktoren als auch durch die belastende körperliche Symptomatik besteht ein erhöhtes Risiko, psychische Erkrankungen zu entwickeln. Insbesondere Depressionen und Angststörungen sind häufig (119,120).

5.4.1 Lebensqualität und pädiatrische CED

Wenig überraschend konnte eine Meta-Analyse von Knowles et al. zeigen, dass die mittels standardisierter Fragebögen erfasste Quality of Life (QoL) sowohl in physischer als auch psychischer Hinsicht im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen über zahlreiche inkludierte Studien durchgängig wesentlich schlechter war (121).

Eine aktuelle, große kanadische Publikation (119) von Graff et al. gibt an, dass das Risiko für psychische Erkrankungen im Rahmen pädiatrischer CED doppelt so hoch ist wie in der gesunden Bevölkerung. Das Risiko für depressive Störungen wird sogar als annähernd sechsfach erhöht beschrieben (119).

Dies ist aus zweierlei Gründen relevant. Einerseits, da psychische Komorbiditäten auf jeden Fall in ein umfassendes Behandlungskonzept miteinbezogen werden müssen, um eine für die Patient*Innen subjektiv erfolgreiche Therapie zu gestalten. Andererseits aber auch, da es Evidenz gibt, dass zwischen dem Verlauf der CED selbst und der psychischen Gesundheit eine bidirektionale Beziehung besteht (119). Dies würde bedeuten, dass nicht nur ein neuerlicher Krankheitsschub, eine Verschlechterung der körperlichen Befindlichkeit oder das Auftreten von Komplikationen depressive Symptome und Angstsymptome auslösen kann, sondern auch, dass depressive Stimmungsbilder oder eine vorliegende Angststörung das Auftreten eines neuen Krankheitsschubs begünstigen können (120).

Zu diesem Schluss kam eine im American Journal of Gastroenterology publizierte prospektive Studie, die mögliche Trigger für das Auftreten neuer Schübe untersuchte. Die Autoren der Studie sahen in ihren Ergebnissen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen depressiven Stimmungsbildern, subjektiv wahrgenommenen Disstress, einschneidenden Ereignissen im Leben der Studienteilnehmer und dem Auftreten neuer Krankheitsschübe (122).

Auch eine mit Daten aus der Swiss IBD Cohort Study durchgeführte Studie (123) konnte eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Depressionen und Krankheitsaktivität nachweisen. In dieser Studie zeigte sich, dass das Zeitintervall bis zum Auftreten eines neuen Schubs bei Patient*Innen mit Depressionen kürzer war als bei psychisch gesunden (123). Die Autoren geben als eine mögliche Ursache zu bedenken, dass ein depressives Stimmungsbild möglicherweise zu einer schlechteren Adherence an die Therapie führen, und so einen neuerlichen Schub

begünstigen könnte (123). Der Zusammenhang zwischen psychischer Gesundheit und Krankheitsaktivität der CED konnte auch explizit an Kindern nachgewiesen werden (124). Darüber hinaus scheint das Auftreten von psychischen Komorbiditäten zu höheren Kosten für das Gesundheitssystem zu führen (125).

5.4.2 Unterstützende Maßnahmen

Um die psychische Gesundheit in ein umfassendes Therapiekonzept zu integrieren, bietet sich die Implementierung von psychologischer Betreuung und Psychotherapie an.

Für Erwachsene scheint besonders die kognitive Verhaltenstherapie hilfreich zu sein. Mehrere Studien konnten Benefits von einer solchen Therapie hinsichtlich der Symptome von Depressionen oder Angststörungen, der Lebensqualität sowie teilweise auch der Symptomatik der CED selbst nachweisen (119,126).

Auch auf Kinder und Jugendliche kann die kognitive Verhaltenstherapie äußerst positive Effekte haben. Es konnte eine Abnahme von depressiver Symptomatik, eine Verbesserung im sozialen Bereich sowie ein subjektiv besserer Gesundheitszustand trotz objektiv unveränderter Krankheitsaktivität durch eine Verhaltenstherapie gezeigt werden (127). Eine groß angelegte randomisiert-kontrollierte Studie (128), in der nicht nur die betroffenen Kinder selbst, sondern auch die Eltern an einer Verhaltenstherapie teilnahmen, konnte deutliche positive Effekte nachweisen. Im Follow-Up sechs Monate nach Beendigung der Therapie zeigten sich anhaltende Veränderungen. So reduzierten sich die durch CED bedingten Abwesenheitszeiten in der Schule, verbesserte sich die von den Kindern subjektiv empfundene Lebensqualität und der Umgang des Kindes mit der Erkrankung aus der Perspektive der Eltern (128). Auch die Eltern der Kinder selbst gaben an, mit den Symptomen der Kinder besser umgehen zu können. Darüber hinaus zeigte sich sogar, dass sich bei einigen Kindern die Anzahl der Schübe in der Zeitspanne zwischen Ende der Therapie und Follow-Up reduzierte (128).

6 Ernährungsbasierte Therapieansätze

Ein gewichtiger Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen in der Therapie der CED ist der Einsatz von ernährungsbasierten Therapieregimen. Seit geraumer Zeit wird die exklusive enterale Ernährungstherapie (EEN) bei Kindern mit Mb. Crohn angewandt (129). Die nebenwirkungsarme Therapie zeichnet sich durch hohe Ansprechraten und eine gute Wirksamkeit aus (129). Dies gilt allerdings nur für Morbus Crohn. Bei Colitis Ulcerosa kann eine enterale Ernährungstherapie nicht zur Remissionsinduktion oder Remissionserhaltung angewandt werden, da keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit im akuten Schub oder bei chronischer Aktivität gegeben ist (13). Dennoch kann sie unterstützend sinnvoll sein, um im akuten Schub eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen sicherzustellen oder gegebenenfalls vorliegende Mängel auszugleichen (13).

Neben der EEN werden auch der Einsatz von neueren, ebenfalls ernährungsbasierten Therapieansätze in Studien untersucht. Im nachfolgenden Abschnitt sollen die verschiedenen Formen der Ernährungstherapien dargestellt werden.

6.1 EEN

Die exklusive enterale Ernährungstherapie wird von der ECCO und ESPGHAN als first-line-Therapie bei Patient*Innen mit luminalem MC (B1 nach Paris-Klassifikation) mit milder bis moderater Aktivität ohne komplizierende Faktoren zur Remissionsinduktion empfohlen (65).

Dabei wird die Ernährung der Kinder für 6-8 Wochen vollständig auf eine speziell formulierte Trinknahrung umgestellt, die entweder per os getrunken oder per nasogastraler Sonde verabreicht werden kann (65). Die Trinknahrung ist ballaststofffrei und enthält alle notwendigen Makro- und Mikronährstoffe, was sie geeignet macht, um als alleinige Nahrungsquelle konsumiert zu werden (129). Sie kann in elementar und nicht-elementar (polymer oder semi-elementar) eingeteilt werden (129). Diese Einteilung bezieht sich auf den enthaltenen Proteinanteil, der bei einer elementaren Formulierung als einzelne Aminosäuren, bei einer nicht-elementaren als Oligopeptide oder in ganzen Proteinen (z.B. extrahiert aus Milch, Ei oder Soja) vorliegt (129). Hinsichtlich der Wirksamkeit besteht laut einem 2018 publizierten Cochrane-Review

(129) allerdings kein Unterschied zwischen elementaren und nicht-elementaren Formulierungen. In der Publikation stellte sich als einziger Unterschied zwischen den Formulierungen bezüglich der Wirksamkeit heraus, dass Trinknahrung mit sehr geringem Fettanteil (unter 3g/1000kcal) überlegen war (129).

Wirksamkeit

Zur Remissionsinduktion werden häufig systemische Glukokortikoide genutzt. Zahlreiche Publikationen kamen zu dem Ergebnis, dass die EEN die gleiche Effektivität hinsichtlich der Remissionsinduktion aufweist wie systemische Steroidgabe (129–133). Es macht dabei keinen Unterschied, ob es sich um die erste Behandlung oder um einen Rückfall handelt (132). Circa 80 % erreichen mittels EEN klinische Remission (134). Teilweise stellte sich die EEN im Vergleich mit Glukokortikoiden auch als überlegen dar (135). Neben der Betrachtung der klinischen Remission untersuchten viele Studien auch endoskopisch und histologisch den Zustand der Darmschleimhaut. Dabei stellte sich heraus, dass die EEN bei signifikant mehr Patient*Innen auch eine endoskopische und histologische Remission erzielen konnte (131–133). Ein Absinken und eine Normalisierung von CRP und fäkalem Calprotectin waren in beiden Gruppen gleich häufig zu beobachten (132).

Ein großer Vorteil der EEN gegenüber Kortison ist das deutlich bessere Nebenwirkungsprofil. Während Glukokortikoide bekanntermaßen Wachstum, Knochendichte und Stoffwechsel negativ beeinflussen, beschränken sich die Nebenwirkungen der EEN in den allermeisten Fällen auf gastrointestinale Symptome (132). Darüber hinaus kann durch die EEN eine eventuell vorliegende Mangelernährung gut ausgeglichen werden, die mitursächlich für Wachstumsstörungen, Pubertätsentwicklungsverzögerungen und schlechte Knochendichte sowie geringe Muskelmasse ist (136). Problematisch stellt sich bei der EEN allerdings in einigen Fällen die Compliance dar, da entweder die Trinknahrung als ungenießbar abgelehnt, oder die nasogastrale Sonde nicht toleriert wird (129). In den letzten Jahren wurde zunehmend versucht, andere ernährungsbasierte Therapieansätze zu entwickeln, die in ihrer Effektivität an die EEN heranreichen sollen. Sie haben gemeinsam, dass sie zumindest teilweise auf feste Nahrung setzen, was auch dem Patientenwunsch entspricht und daher auch die Compliance verbessern soll (65).

6.2 PEN

Die partielle enterale Ernährungstherapie (PEN) ersetzt nur einen Teil der täglichen Energiezufuhr durch Trinknahrung, der Rest wird als feste Nahrung konsumiert (134). Mehrere Studien haben die PEN untersucht, wobei der Anteil der Flüssignahrung an der Gesamtenergiemenge variierte und zwischen 35 % und 90 % lag (134). Dabei war der Anteil an fester Nahrung entweder durch einen Ernährungsplan in der Zusammensetzung reguliert, oder durch die Teilnehmer beziehungsweise deren Eltern selbst wählbar (134). PEN mit freier Nahrungsmittelauswahl zeigte in einer prospektiven Studie signifikant schlechtere Ergebnisse als die EEN (137). Die PEN wird gegenwärtig nicht als therapeutische Option zur Remissionsinduktion im pädiatrischen Setting empfohlen (65).

Die ECCO empfiehlt jedoch, einen Einsatz der PEN als „Maintenance Enteral Nutrition“ (MEN), also als remissionserhaltende Therapie, bei Kindern in Remission ohne Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zu erwägen (65). Hierbei sollen mindestens 50 % der Gesamtenergiemenge pro Tag durch Trinknahrung ersetzt werden (65). Aufgrund der schlechten Adhärenz wird empfohlen, die MEN entweder als Übergangslösung zwischen EEN und immunsuppressiver Therapie oder etwa ergänzend zu TNF- α -Hemmern anzuwenden (65).

6.3 CDED

Einen weiteren, neueren Ansatz stellt die Crohn's disease exclusion diet (CDED), verbunden mit PEN dar. Auch hier wird ein Teil des Gesamtenergiebedarfs durch Trinknahrung gedeckt, während der Rest durch feste Lebensmittel konsumiert wird (138). Im Unterschied zur PEN allein ist allerdings die Auswahl der Lebensmittel genau vorgegeben. Im Laufe der Therapie nimmt der prozentuelle Anteil an Trinknahrung ab, während der Anteil an fester Nahrung steigt und die erlaubten Lebensmittel vielfältiger werden (138). Das Therapieregime sieht zwei Phasen vor. In der ersten, 6-wöchigen Phase, werden 50 % des Tagesenergiebedarfs durch Trinknahrung gedeckt, in der zweiten, ebenfalls 6-wöchigen Phase nur noch 25 %. Die Lebensmittel, die erlaubt sind, um den Rest des Energiebedarfs zu decken, sind stark beschränkt (138). Die restriktive Diät exkludiert somit alle Lebensmittel, die in der Vergangenheit als negativer Einfluss auf MC identifiziert werden konnten.

Beispielsweise exkludiert die CDED in Woche 0-6 jegliche Art von Kuhmilchprodukten, Weizenprodukten, verarbeitetes Fleisch, glutenfreie Ersatzprodukte, in Lebensmitteln enthaltene Emulgatoren sowie generell alle hochverarbeiteten Lebensmittel wie Süßigkeiten, Sojaprodukte, Saucen etc. (139). In den darauffolgenden 6 Wochen erlaubt die Diät eine langsame, teilweise Wiedereinführung der zuvor ausgeschlossenen Lebensmittel (138), die Auswahl der erlaubten Lebensmittel bleibt aber dennoch stark eingeschränkt.

Eine der ersten Studien zu diesem Therapieansatz wurde 2014 von Sigall-Boneh et al. publiziert (139). Dabei wurde die CDED mit PEN an 47 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Mb. Crohn gemäß dem oben beschriebenen Vorgehen getestet. Nach 6 Wochen erreichten 70,6 % (33 TeilnehmerInnen) eine klinische Remission, definiert bei TeilnehmerInnen unter 18 Jahren als ein PCDAI < 7,5. Von den Kindern und Jugendlichen mit zuvor mild und moderater Aktivität erreichten 75 % bzw. 71 % eine volle Remission, allerdings nur 33 % der Kinder mit schwerer Aktivität (139).

Eine rezente Studie von Levine et al. (140) an pädiatrischen MC Patient*Innen mit milder bis moderater Aktivität verglich in einer 12-wöchigen prospektiven Studie die EEN und CDED plus PEN miteinander. Die Teilnehmer*Innen wurden randomisiert einer Gruppe zugeordnet. Gruppe 1 erhielt die CDED mit PEN wie oben beschrieben. Gruppe 2 erhielt EEN für 6 Wochen, gefolgt von 6 Wochen mit 25 % PEN und freier Nahrungsmittelwahl, um die restlichen 75 % des Energiebedarfs zu decken. Der primäre Endpunkt der Studie war die Toleranz der Therapie durch die Patient*Innen, definiert durch die Bereitschaft der Teilnehmer*Innen, die Behandlung nach 6 Wochen weiter fortzuführen. Hierbei zeigte sich die CDED mit PEN der EEN statistisch signifikant überlegen. 97,5 % tolerierten die Therapie in Gruppe 1, jedoch nur 73,7 % in Gruppe 2 (140).

Hinsichtlich der Effektivität der Therapie zeigte sich nach 6 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, beide Therapieregime resultierten in hohen, steroidfreien Remissionsraten (hier definiert als PCDAI < 10) (140).

Als überlegen stellte sich die CDED + PEN in Bezug auf den Remissionserhalt in Woche 6-12 dar. In Gruppe 1 blieb der prozentuelle Anteil der Teilnehmenden in Remission nach 12 Wochen stabil, wohingegen in Gruppe 2 signifikant weniger Teilnehmer*Innen sich anhaltend in Remission befanden (140). Die Autoren der Studie schließen aus den Ergebnissen, dass die Exklusion von sich typischerweise in westlicher Ernährung befindlichen Komponenten einen wichtigen Anteil an Remissionsinduktion und -erhalt bei pädiatrischem MC hat (140).

Die ECCO empfiehlt die CDED derzeit noch nicht, da nach wie vor Studien in ausreichender Anzahl fehlen, die die vielversprechenden Ergebnisse replizieren (65). Allerdings wird in der ECCO-Leitlinie auch die Aussage getroffen, dass Therapieregime, die auf feste Nahrung setzen, eine Alternative zur EEN darstellen könnten, wenn die EEN nicht toleriert wird (65).

6.4 CD-TREAT

Ein ebenfalls relativ neuer Ansatz, der vollkommen ohne spezielle Trinknahrung auskommt, ist CD-TREAT (Crohn's Disease Treatment With Eating Diet) (76). CD-TREAT versucht, die Zusammensetzung der Trinknahrung, die üblicherweise bei der EEN zum Einsatz kommt, alleinig durch den Einsatz von unverarbeiteten Lebensmitteln zu kopieren (141). Der Ernährungsplan wird so erstellt, dass Makro- und Mikronährstoffe sowie Ballaststoffe möglichst in gleicher Menge vorhanden sind wie in der Trinknahrung, was hinsichtlich der enthaltenen Vitamine allerdings nur durch Supplementation in Tablettenform erzielbar ist (141). Die genaue Auswahl der Lebensmittel ist allerdings an individuelle Präferenzen anpassbar, streng ausgeschlossen werden beispielsweise Nahrungsmittel, die Gluten oder Laktose enthalten sowie Alkohol (141).

Svolos et al. (141) haben den von ihnen entwickelten Therapieansatz in einer 2018 erschienenen Studie an 5 Kindern mit mild bis moderat aktivem MC getestet. Nach 8 Wochen zeigten 4 der Kinder klinisches Ansprechen, 3 davon befanden sich in klinischer Remission (141). Ansprechen und Remission wurden über den wPCDAI (weighted PCDAI) definiert, eine durch mathematische Gewichtung modifizierte Version des PCDAI. Angemerkt werden muss hier allerdings, dass die Studie nur

über eine sehr kleine Teilnehmerzahl verfügte und weitere Forschung in diese Richtung auf jeden Fall vonnöten ist, um eine Aussage über die Wirksamkeit von CD-TREAT treffen zu können.

7 Diskussion und Resümee

7.1 Zusammenfassende Darstellung der Erkenntnisse

Diese Arbeit geht in erster Linie der Frage nach, welche besonderen Herausforderungen in der Pädiatrie in Bezug auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen vorliegen. Weiters widmet sie sich der Frage, welche Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen bestehen. Im folgenden Resümee werden die wichtigsten Erkenntnisse zusammenfassend dargestellt.

Die epidemiologische Entwicklung der pädiatrischen CED als Herausforderung

Direkt zu Beginn zeigt sich in der Epidemiologie die erste Herausforderung für die Pädiatrie. Die epidemiologische Entwicklung der pädiatrischen CED scheint der der Erwachsenen mit einer Verzögerung von Jahrzehnten zu folgen (39). Während sich die Inzidenz der CED bei Erwachsenen in westlichen Industrienationen seit der Jahrtausendwende stabilisiert hat und teilweise sogar rückläufig ist, werden CED-Diagnosen im Kindes- und Jugendalter zunehmend häufiger (38). In den westlichen Industrienationen steigt nicht nur die Prävalenz der pädiatrischen CED, sondern nach wie vor auch die Inzidenz stetig an. Für Deutschland wurde 2022 ein Anstieg der CED-Erstdiagnosen von über 300 % im Jahr 2030 verglichen mit 2000 prognostiziert (45), die Entwicklung in Österreich dürfte einen ähnlichen Verlauf nehmen. Die zu erwartenden hohen Zahlen an betroffenen Kindern und Jugendlichen sowie in der Folge auch betroffenen Erwachsenen, werden das Gesundheitssystem zusätzlich belasten.

Unterschiede hinsichtlich klinischer Präsentation und Diagnostik

Auch in Bezug auf Krankheitsverlauf, Ausdehnung, Krankheitsaktivität und klinische Präsentation der CED zeigen sich einige Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, so auch bei der Verteilung der CED-Fälle auf die beiden Krankheitsentitäten MC und CU. Im pädiatrischen Bereich entfallen insgesamt ungefähr zwei Drittel der CED-Diagnosen auf Mb. Crohn, was auch unter Erwachsenen die häufigere Diagnose ist (52). Tritt eine CED jedoch vor dem 6. Lebensjahr auf, wird

häufiger die Diagnose Colitis Ulcerosa gestellt (52). Weiters zeigen deutlich mehr pädiatrische CU-Patient*Innen bei Diagnosestellung eine Ausbreitung der Entzündung bis proximal der linken Kolonflexur (54). Damit geht einher, dass auch das Auftreten schwerer Verläufe im pädiatrischen CU-Patientenkollektiv häufiger ist (54). Darüber hinaus entwickeln signifikant mehr pädiatrische CU-Patient*Innen einen steroidabhängigen Verlauf, was aufgrund der vielfältigen negativen Auswirkungen einer Glukokortikoidtherapie auf den kindlichen Organismus besonders problematisch ist (54).

Die Diagnose einer CED zu stellen, bzw. die Erkrankung klar einer Entität zuzuordnen, kann in der Pädiatrie herausfordernd sein. Grundsätzlich wird die Diagnostik in dieser Altersgruppe gemäß den Empfehlungen der extra für die Pädiatrie entwickelten Porto-Kriterien durchgeführt, die auch die Grundlage der Leitlinien zur Diagnostik der ECCO und ESPGHAN und DGVS darstellen (37). Schwierigkeiten hinsichtlich der Diagnosestellung können sich durch sowohl durch atypische phänotypische Ausprägung als auch durch eine atypische Symptomatik ergeben (37). Insbesondere bei der pädiatrischen CU existieren mehrere atypische Phänotypen, die aufgrund des endoskopischen und histologischen Erscheinungsbildes den Anschein eines pädiatrischen MC erwecken können (37). Der pädiatrische MC kann in der Diagnostik etwa durch eine auf das Kolon beschränkte Entzündung Probleme bereiten, häufiger jedoch durch eine atypische Symptomatik (37,55). Mb. Crohn zeigt sich bei Kindern häufig nicht in erster Linie durch gastrointestinale Symptome, sondern durch eine unklare Symptomatik wie Gewichtsverlust, Wachstumsstörung oder auch Verzögerungen im Bereich der Pubertätsentwicklung (37,53). Obwohl diese Symptome auch im Rahmen einer CU vorkommen können, sind sie bei MC deutlich häufiger anzutreffen (37,52,54).

Aufgrund von unterschiedlicher klinischer Präsentation und verschiedenartigen Komplikationen wurden die Scoring-Systeme der Erwachsenenmedizin für pädiatrische Patient*Innen adaptiert. So wurde ausgehend von der Montreal-Klassifikation die Paris-Klassifikation entwickelt, die sowohl für CU als auch für MC eine Einteilung der Ausdehnung des Befalls und des Schweregrads der Entzündung in verschiedenen Stufen erlaubt (55). Um die Krankheitsaktivität klassifizieren zu können, wurden für

die Pädiatrie der PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) und der PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) entwickelt (55,57). Die Scoring-Systeme der Pädiatrie beziehen das Lebensalter sowie Pädiatrie-spezifische Komplikationen, wie etwa das Vorliegen einer Wachstumsstörung mit ein und erlaubt eine genauere Einteilung der betroffenen Darmabschnitte (55).

Besondere Herausforderungen der pädiatrischen CED

Die physiologischerweise kontinuierlich voranschreitende Entwicklung eines Kindes kann durch eine CED auf verschiedene Arten negativ beeinflusst werden.

Häufig kommt es zu Störungen des Wachstums oder einem verzögerten Start der Pubertätsentwicklung. Bis zu 40 % (MC) bzw. bis zu 10 % (CU) weisen bei Erstdiagnose eine Wachstumsstörung auf (71). Die Ursachen für die Entstehung einer solchen Wachstumsstörung sind multifaktoriell und umfassen zum einen Mangelernährung und entzündungsbedingte Malabsorption (67). Zum anderen wirken sich auch die erhöhten Spiegel proinflammatorischer Zytokine negativ auf die GH-IGF-1-Achse aus und behindern so die physiologische Wirkung von GH auf das Knochenwachstum und den Aufbau fettfreier Körpermasse (78,79). Werden wiederholt bzw. längerfristig systemische Glukokortikoide verabreicht, kann eine Wachstumsstörung auch iatrogen bedingt sein, da eine Therapie mit Glukokortikoiden das Wachstum nachweisbar sowohl durch systemische als auch lokale Wirkungen direkt an den Epiphysenfugen negativ beeinflusst (80).

Die Ursachen für eine Verzögerung des Pubertätseintritts bei chronisch systemisch inflammatorischen Erkrankungen sind nicht abschließend geklärt (88). In der Gruppe der CED-erkrankten sind auch hiervon eher Kinder betroffen, die an Mb. Crohn leiden (86). Ein Faktor scheint das häufige vorliegende Untergewicht zu sein, das die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflusst und die pulsatile GnRH-Ausschüttung reduziert, die unerlässlich für den Beginn der Pubertät ist (91). Weiters wirken sich auch die erhöhten Spiegel proinflammatorischer Zytokine nachweislich negativ auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und hemmen sie in ihrer Funktionalität (85,91). Kommen Kinder nicht in einem adäquaten Alter in die Pubertät, kann das anhaltend negative Auswirkungen haben. Die

fehlenden Sexualhormone können den Aufbau einer gesunden Knochendichte und-masse behindern (88). Auch kann ein Ausbleiben des präpubertären Wachstums-schubs zu einem permanenten Verlust an Körpergröße führen, da dieses Wachs-tum nicht immer aufgeholt werden kann (88). Zuletzt sind auch die psychischen Konsequenzen nicht zu vernachlässigen, die mit einer Entwicklungsverzögerung einhergehen können (31).

Bei Vorliegen einer Wachstumsstörung oder Verzögerung der Pubertät ist die ein-zige kausale Therapie, Remission zu erreichen. Zur Remissionsinduktion sind die EEN und/oder TNF- α -Hemmer einzusetzen (21,65,79,135). Um das Wachstum der Patient*Innen positiv zu beeinflussen, empfiehlt sich auch das Hinzuziehen von di-ätologischem Fachpersonal, das individuelle Ernährungspläne erstellt, sowie eine regelmäßige Kontrolle und ggf. Supplementation von kritischen Nährstoffen, sollten Mängel vorliegen (65,81).

Auch das Erreichen der Peak Bone Mass, einer der wichtigsten Prädiktoren für die Knochendichte im Alter, kann durch eine CED-Erkrankung in der Kindheit behindert werden. An CED-erkrankten Kindern, insbesondere an MC-Patient*Innen, konnten Veränderungen im Knochenstoffwechsel, der Mikroarchitektur der Knochen sowie eine verminderte Knochenmineraldichte nachgewiesen werden (98,99). Kinder mit CED erleiden nicht häufiger Frakturen als gesunde Kinder (102). Jedoch leidet die Peak Bone Mass nachweisbar unter der chronischen Erkrankung (99). Der mangel-hafte Aufbau der PBM kommt zustande durch Mangelernährung und eine verzö-gerte Pubertät mit nicht ausreichender Wirkung der Geschlechtshormone auf das Knochenwachstum, sowie zusätzlich eine durch proinflammatorische Zytokine be-dingte Störung der GH-IGF-1 Achse und einem Mangel an Bewegung und Belas-tung des Muskuloskelettalen Systems (99,100,110). Eine positive Beeinflussung der Knochendichte kann durch Belastung des Muskuloskelettalen Systems erzielt werden (112). Therapeutisch ist auch in diesem Kontext auf eine möglichst steroid-sparende Therapie zu achten (113). Es gibt wenig Evidenz, die eine Vitamin D3-Supplementation bei normalem Spiegel befürwortet, allerdings sollte ein vorliegen-der Mangel ausgeglichen werden (118).

Nicht zu übersehen ist auch die massive psychische Belastung, die mit solch einer schweren, chronischen Erkrankung einhergeht. CED-erkrankte Kinder und Jugendliche zeigen in Studien eine schlechtere Lebensqualität und auch ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen (121). Es gibt Evidenz für eine wechselseitige Beziehung zwischen psychischer Gesundheit und Krankheitsaktivität bzw. Schubfrequenz (119,120). Als wirksame Maßnahme haben sich psychotherapeutische Behandlungen nicht nur für die Kinder, sondern auch für die Eltern erwiesen (128).

Unterschiede in der Therapie

Hinsichtlich der medikamentösen Therapieoption bestehen im Wesentlichen keine Unterschiede zwischen den verwendeten Substanzen. Unterschiede zwischen der Therapie pädiatrischer und erwachsener Patient*Innen ergeben sich in der Therapiesteuerung. So muss in der Pädiatrie aufgrund der ausgesprochen negativen Auswirkungen auf Wachstum, Pubertät, Stoffwechsel und Knochendichte streng darauf geachtet werden, möglichst steroidsparend vorzugehen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, andere Präparate vorzuziehen. Daher wird in der Pädiatrie schnell primär zu Biologika gegriffen (65).

Der größte Unterschied in der Therapie von CED zwischen Kindern und Erwachsenen ergibt sich aus dem Einsatz ernährungsbasierter Therapieregime zur Therapie von pädiatrischen MC. Am besten untersucht ist die Exklusive enterale Ernährungstherapie (EEN). Sie wird seit Jahrzehnten eingesetzt und konnte in Studien beweisen, dass sie mindestens gleich effektiv hinsichtlich der Remissionsinduktion ist wie eine Behandlung mit systemischen Steroiden (129). Als überlegen stellt sich die EEN gegenüber der Steroidtherapie hinsichtlich der endoskopischen und histologischen Remission der Darmschleimhaut dar (131–133). Die EEN wird als first-line-Therapie zur Remissionsinduktion bei lumbalem MC ohne zusätzliche Risikofaktoren empfohlen (65). Abgesehen von eher milden gastrointestinalen Symptomen ist die EEN nebenwirkungsfrei, was im Vergleich zum Nebenwirkungsprofil der Glukokortikoide einen enormen Vorteil darstellt. Auch im Hinblick auf die bereits erläuterten pädiatriespezifischen Problemstellungen erwies sich die EEN in Studien als äußerst hilfreich. Dadurch, dass sie nicht nur eine Remission erzeugt, sondern auch eine evtl. vorliegende Mangelernährung ausgleicht, zeigt die EEN äußerst positive

Auswirkungen auf Wachstumsstörungen, Verzögerungen der Pubertätsentwicklung und den Aufbau der Peak Bone Mass sowie fettfreier Körpermasse (136).

Als Problem bei der Durchführung der EEN stellt sich die Compliance heraus, weshalb in den letzten Jahren neue, ebenfalls ernährungsbasierte Ansätze entwickelt wurden, die zumindest teilweise feste Nahrung beinhalten. Als vielversprechend präsentiert sich die CDED. Sie zeigte sich in einer Studie gleich effektiv hinsichtlich der Remissionsinduktion wie die EEN, war ihr aber bezüglich der Toleranz überlegen (139,140). Eine größere Zahl an Studien wäre nötig, um die Evidenz für den Einsatz der CDED zu festigen. Sie wird in aktuellen Leitlinien jedoch bereits als erwägbare Option zur EEN bei milden MC-Verläufen genannt (65). Der neueste Therapieansatz unter den Ernährungstherapien ist CD-TREAT, die alleinig auf eine strenge Exklusionsdiät ohne Trinknahrung setzt (141). CD-TREAT konnte zwar positive erste Studiendaten erzeugen, allerdings gibt es keine ausreichende Evidenz, um die Wirksamkeit tatsächlich beurteilen zu können (141).

Abschließend ist festzuhalten, dass eine für den kindlichen Organismus optimal gestaltete Therapie natürlich nur gestaltet werden kann, wenn eine Gefährdung der Entwicklung durch die in dieser Arbeit beleuchteten Faktoren erkannt wird. Dies setzt einerseits ein Wissen über diese seitens der Behandelnden voraus, andererseits aber auch die konsequente, regelmäßige Kontrolle der Parameter, die solch eine Gefährdung abbilden.

7.2 Weiterer Forschungsbedarf

Im Feld der Ernährungstherapien scheint großes Potential zu liegen. Teilweise fehlt den neueren ernährungsbasierten Therapieansätzen Evidenz, um ihre Wirksamkeit nachweisen zu können. Mehr Forschung in diese Richtung erscheint jedenfalls notwendig. Kenntnislücken bestehen auch insbesondere hinsichtlich der Kausalität der CED. Klarheit über die tatsächliche Ätiologie und Pathogenese könnte dazu beitragen, eine ursächliche Therapie entwickeln zu können.

7.3 Eingrenzung der Methode

Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein Narratives Review. Daher besteht die Möglichkeit, relevante Publikationen und darin enthaltene Informationen übersehen zu haben. Einige der inkludierten Studien verfügen nur über eine kleine Teilnehmerzahl. Darüber hinaus sind doppelblinde, placebokontrollierte Studien im Bereich der CED häufig nicht durchführbar, was die Ergebnisse für Bias anfällig macht. Einerseits aufgrund ethischer Bedenken, andererseits aber auch, da die therapeutischen Interventionen häufig auf die eigenständige, selbstverantwortliche Mitarbeit der Studienteilnehmer*Innen angewiesen sind. Im Rahmen der Recherche fiel auf, dass wesentlich mehr Literatur zu pädiatrischem MC als zu pädiatrischer CU existiert. Daher sind einige der gewonnen Erkenntnisse nur für Mb. Crohn Patient*Innen gültig.

8 Literaturverzeichnis

1. Magen-Darm-Trakt - Basislehrbuch Innere Medizin - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 30. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1clinicalkey-1com-182j9hntl00b0.han.medunigraz.at/student/content/book/3-s2.0-B978343741144100007X#hl0011835>
2. Fabián O, Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Cesk Patol.* 2022;58(1):27–37.
3. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, u. a. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology.* April 2022;162(4):1147-1159.e4.
4. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, u. a. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* August 2018;67(2):257–91.
5. Chandradevan R, Hofmekler T, Mondal K, Harun N, Venkateswaran S, Sominen HK, u. a. Evolution of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Unclassified (IBD-U): Incorporated With Serological and Gene Expression Profiles. *Inflamm Bowel Dis.* 15. September 2018;24(10):2285–90.
6. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* 1. April 2014;13(4):463–6.
7. GASTROENTEROLOGIE - Herold Innere Medizin 2022 - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 30. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1clinicalkey-1com-108wzritl00be.han.medunigraz.at/student/content/book/3-s2.0-B9783437051678500158#hl0006866>
8. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* Oktober 2021;161(4):1118–32.
9. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, u. a. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 1. Februar 2019;13(2):144-164K.

10. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de A-costa M, u. a. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 1. Juni 2017;11(6):649–70.
11. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1. Juni 2012;10(6):639–45.
12. Lopez A, Pouillon L, Beaugerie L, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1. Februar 2018;32–33:103–9.
13. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Für Gastroenterol*. September 2018;56(9):1087–169.
14. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. Mai 2020;Volume 13:203–10.
15. Ausch C, Madoff RD, Gnant M, Rosen HR, Garcia-Aguilar J, Hölbling N, u. a. Aetiology and surgical management of toxic megacolon. *Colorectal Dis*. März 2006;8(3):195–201.
16. Doshi R, Desai J, Shah Y, Decter D, Doshi S. Incidence, features, in-hospital outcomes and predictors of in-hospital mortality associated with toxic megacolon hospitalizations in the United States. *Intern Emerg Med*. September 2018;13(6):881–7.
17. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, u. a. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases—A Narrative Review. *Nutrients*. 10. November 2021;13(11):4008.
18. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment | Inflammatory Bowel Diseases | Oxford Academic [Internet]. [zitiert 12. September 2023]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/22/5/1198/4561868>

19. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, u. a. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 1. März 2015;9(3):211–22.
20. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. Februar 2017;152(2):340–350.e6.
21. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Ehehalt R, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Für Gastroenterol*. März 2022;60(03):332–418.
22. Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn’s Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. September 2019;32(5):377–85.
23. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for Medical Treatment of Crohn’s Perianal Fistulas: Critical Evaluation of Therapeutic Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 1. April 2015;21(4):737–52.
24. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Long-term quality of life in patients with Crohn’s disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum*. Dezember 2007;50(12):2067–74.
25. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 16. Mai 2019;21(7):31.
26. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, u. a. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 14. Dezember 2005;11(46):7227–36.
27. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, u. a. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. August 2015;21(8):1794–800.
28. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, u. a. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss

Inflammatory Bowel Disease Cohort. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. Januar 2011;106(1):110.

29. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. Transl Pediatr. Januar 2019;8(1):4–15.

30. Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update | Journal of Crohn's and Colitis | Oxford Academic [Internet]. [zitiert 3. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/2/171/5918800?login=false>

31. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. Dtsch Arzteblatt Int. 12. Mai 2017;114(19):331–8.

32. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. Int J Chronic Dis. 2018;2018:9394060.

33. Laserna-Mendieta EJ, Lucendo AJ. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: a review focused on meta-analyses and routine usage limitations. Clin Chem Lab Med CCLM. 1. September 2019;57(9):1295–307.

34. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 15. Juli 2010;341:c3369.

35. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Pediatrics. Januar 2016;137(1).

36. Kyle BD, Agbor TA, Sharif S, Chauhan U, Marshall J, Halder SLS, u. a. Fecal Calprotectin, CRP and Leucocytes in IBD Patients: Comparison of Biomarkers With Biopsy Results. J Can Assoc Gastroenterol. April 2021;4(2):84–90.

37. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, u. a. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Juni 2014;58(6):795–806.

38. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, u. a. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet Lond Engl. 23. Dezember 2017;390(10114):2769–78.

39. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56–66.
40. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. Februar 2017;152(2):313-321.e2.
41. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 1. September 2021;15(9):1573–87.
42. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Januar 2020;5(1):17–30.
43. Ng SC, Mak JWY, Pal P, Banerjee R. Optimising management strategies of inflammatory bowel disease in resource-limited settings in Asia. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2020;5(12):1089–100.
44. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 7. Juli 2018;24(25):2741–63.
45. Kern I, Schoffer O, Richter T, Kiess W, Flemming G, Winkler U, u. a. Current and projected incidence trends of pediatric-onset inflammatory bowel disease in Germany based on the Saxon Pediatric IBD Registry 2000-2014 -a 15-year evaluation of trends. *PloS One*. 2022;17(9):e0274117.
46. Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D, Pomahačová R, Klečková J, Kryl M, u. a. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol*. 14. Juni 2017;23(22):4090–101.
47. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 1. August 2021;68:121–42.
48. Lev-Tzion R, Turner D. Is pediatric IBD treatment different than in adults? *Minerva Gastroenterol Dietol*. Juni 2012;58(2):137–50.
49. ÖÄZ-Redaktion. CED bei Kindern und Jugendlichen: Aggressiverer Verlauf [Internet]. *Ärztezeitung*. 2019 [zitiert 26. September 2023]. Verfügbar unter: <https://aerztezeitung.at/2019/oaz-artikel/medizin/ced-bei-kindern/>

50. Levine A, De Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, u. a. Atypical Disease Phenotypes in Pediatric Ulcerative Colitis: 5-year Analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. Februar 2013;19(2):370–7.
51. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mea-rin ML, Chong SK, u. a. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. September 2015;21(9):2145–53.
52. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease pheno-types. *Semin Pediatr Surg*. 1. Dezember 2017;26(6):349–55.
53. Wong K, Isaac DM, Wine E. Growth Delay in Inflammatory Bowel Diseases: Significance, Causes, and Management. *Dig Dis Sci*. 1. April 2021;66(4):954–64.
54. Jakobsen C, Bartek Jr J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, u. a. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1217–24.
55. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, u. a. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 1. Juni 2011;17(6):1314–21.
56. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, u. a. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. August 2007;133(2):423–32.
57. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, u. a. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oktober 2005;41(4):416–21.
58. MDCalc [Internet]. [zitiert 28. September 2023]. Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/3318/crohns-disease-activity-index-cdai>
59. MDCalc [Internet]. [zitiert 28. September 2023]. Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/3907/pediatric-crohns-disease-activity-index-pcdai>

60. Grant A, Lerer T, Griffiths AM, Hyams J, Otley A. Assessing disease activity using the pediatric Crohn's disease activity index: Can we use subjective or objective parameters alone? *World J Gastroenterol*. 14. August 2021;27(30):5100–11.
61. Pharmakotherapie gastrointestinaler Erkrankungen - Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 15. September 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1clinicalkey-1com-18jksrl8p0033.han.medunigraz.at/student/content/book/3-s2.0-B9783437426223000220#hl0005903>
62. GASTROENTEROLOGIE - Herold Innere Medizin 2024 - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 12. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9783437450693500153#hl0006873>
63. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, u. a. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2018;67(2):292–310.
64. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, u. a. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2018;67(2):257–91.
65. van Rheeën PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, u. a. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 1. Februar 2021;15(2):171–94.
66. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. November 2015;169(11):1053–60.
67. Amaro F, Chiarelli F. Growth and Puberty in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicines*. 29. Oktober 2020;8(11):458.
68. Wong SC, MacRae VE, McGrogan P, Ahmed SF. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in Inflammatory Bowel Disease Growth Retardation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2006;43(2):144.
69. Marchand V. The toddler who is falling off the growth chart. *Paediatr Child Health*. Oktober 2012;17(8):447–50.

70. Chae HW, Suh I, Kwon AR, Kim YJ, Kim YH, Kang DR, u. a. Longitudinal Standards for Height and Height Velocity in Korean Children and Adolescents: the Kangwha Cohort Study. *J Korean Med Sci*. Oktober 2013;28(10):1512–7.
71. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr*. Januar 2019;8(1):16–22.
72. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, u. a. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics*. Dezember 2007;120(6):e1418-1425.
73. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. Juli 2006;118(1):124–9.
74. Gupta N, Liu C, King E, Sylvester F, Lee D, Boyle B, u. a. Continued Statural Growth in Older Adolescents and Young Adults With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Beyond the Time of Expected Growth Plate Closure. *Inflamm Bowel Dis*. 19. November 2020;26(12):1880–9.
75. Growth failure and pubertal delay in children with inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. [zitiert 4. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/growth-failure-and-pubertal-delay-in-children-with-inflammatory-bowel-disease>
76. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 17. Februar 2021;13(2):655.
77. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. November 2003;88(11):995–1000.
78. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2014;11(10):601–10.
79. DeBoer MD, Lee AM, Herbert K, Long J, Thayu M, Griffin LM, u. a. Increases in IGF-1 After Anti-TNF- α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 10. Januar 2018;103(3):936–45.
80. Wong SC, Dobie R, Altowati MA, Werther GA, Farquharson C, Ahmed SF. Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With

Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *Endocr Rev.* 1. Februar 2016;37(1):62–110.

81. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, u. a. Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 29. Januar 2018;66:1.

82. Bischoff S, Koletzko B, Lochs H, Meier R. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 29. Mai 2014;39:e72–98.

83. Fritz J, Walia C, Elkadri A, Pipkorn R, Dunn RK, Sieracki R, u. a. A Systematic Review of Micronutrient Deficiencies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 21. Februar 2019;25(3):445–59.

84. Ferreira PV de ALS, Cavalcanti A de S, Silva GAP da. Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr (Rio J).* 1. März 2019;95:59–65.

85. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of Disease and Treatments on Growth and Puberty of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 8. Juni 2012;85(4):308–19.

86. Altowati MA, Russell RK, Ahmed SF. Endocrine Therapy for Growth Retardation in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Drugs.* 1. Februar 2014;16(1):29–42.

87. Wustinger M, Gottardi-Butturini E, Furthner D, Schlegel W, Kovac U, Fröhlich-Reiterer E. Störungen der Pubertätsentwicklung. *J Für Klin Endokrinol Stoffwechs.* 1. Juni 2019;12(2):62–7.

88. Jin HY, Lim JS, Lee Y, Choi Y, Oh SH, Kim KM, u. a. Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr.* 14. Januar 2021;21:35.

89. Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, Vittinghoff E. Menarche in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 1. November 2012;57(11):2975–81.

90. Persani L, Bonomi M, Cools M, Dattani M, Dunkel L, Gravholt CH, u. a. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay. *Endocrine*. 2021;71(3):681–8.
91. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res*. Februar 2003;53(2):205–10.
92. DEBOER MD, LI Y. Puberty Is Delayed in Male Mice With Dextran Sodium Sulfate Colitis Out of Proportion to Changes in Food Intake, Body Weight, and Serum Levels of Leptin. *Pediatr Res*. Januar 2011;69(1):34–9.
93. Wong SC, Catto-Smith AGA, Zacharin M. Pathological fractures in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 1. Februar 2014;173(2):141–51.
94. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 21. November 2000;133(10):795–9.
95. Varghese S, Wyzga N, Griffiths AM, Sylvester FA. Effects of serum from children with newly diagnosed Crohn disease on primary cultures of rat osteoblasts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. November 2002;35(5):641–8.
96. El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. März 2011;56(3):825–9.
97. Sylvester FA, Davis PM, Wyzga N, Hyams JS, Lerer T. Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn disease? *J Pediatr*. April 2006;148(4):461–6.
98. Werkstetter KJ, Pozza SBD, Filipiak-Pittroff B, Schatz SB, Prell C, Bufler P, u. a. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. Mai 2011;106(5):988–98.
99. Gordon RJ, Gordon CM. Bone Health in Pediatric Patients with IBD: What Is New? *Curr Osteoporos Rep*. 1. August 2021;19(4):429–35.
100. Ricciuto A, Aardoom M, Orlanski-Meyer E, Navon D, Carman N, Aloï M, u. a. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease–Ahead Program. *Gastroenterology*. 1. Januar 2021;160(1):403–436.e26.

101. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* Juli 2009;122(7):599–604.
102. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. The Risk of Diagnosed Fractures in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* Mai 2011;17(5):1125–30.
103. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, u. a. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281–386.
104. Boot AM, de Ridder MAJ, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone.* 1. Februar 2010;46(2):336–41.
105. Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clin Orthop.* März 2000;(372):139–50.
106. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev.* 1. April 2022;43(2):240–313.
107. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44.
108. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, u. a. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* Februar 2019;2(Suppl 1):S73–80.
109. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, u. a. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* Januar 2007;13(1):42–50.
110. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Compromised Peak Bone Mass in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Prospective Study. *J Pediatr.* 1. Juni 2014;164(6):1436-1443.e1.
111. Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M, Hyams JS, Griffiths AM, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* April 2009;7(4):452–5.

112. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB, Prell C, Koletzko B, Koletzko S. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis*. 1. Juli 2012;6(6):665–73.
113. Vihinen MK, Kolho KL, Ashorn M, Verkasalo M, Raivio T. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. *Eur J Endocrinol*. Dezember 2008;159(6):693–8.
114. Bjelica M, Walker RG, Obeid J, Issenman RM, Timmons BW. A Pilot Study of Exercise Training for Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: An Evaluation of Feasibility, Safety, Satisfaction, and Efficacy. *Pediatr Exerc Sci*. 1. November 2023;35(4):239–48.
115. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellström D, Ohlsson C, Karlsson M, Lorentzon M, u. a. Physical exercise is associated with beneficial bone mineral density and body composition in young adults with childhood-onset inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 3. Juni 2021;56(6):699–707.
116. Vanhelst J, Vidal F, Turck D, Drumez E, Djeddi D, Devoue E, u. a. Physical activity is associated with improved bone health in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 1. Juni 2020;39(6):1793–8.
117. Trivić I, Sila S, Mišak Z, Niseteo T, Batoš AT, Hojsak I, u. a. Impact of an exercise program in children with inflammatory bowel disease in remission. *Pediatr Res*. 1. November 2022;1–6.
118. Levin AD, Wadhera V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Czarina Mendoza-Cruz A, u. a. Vitamin D Deficiency in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 1. März 2011;56(3):830–6.
119. Graff LA, Geist R, Kuenzig ME, Benchimol EI, Kaplan GG, Windsor JW, u. a. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Mental Health and Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 5. September 2023;6(Suppl 2):S64–75.
120. Bisgaard TH, Allin KH, Elmahdi R, Jess T. The bidirectional risk of inflammatory bowel disease and anxiety or depression: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 1. Juli 2023;83:109–16.

121. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 19. März 2018;24(4):742–51.
122. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A Prospective Population-Based Study of Triggers of Symptomatic Flares in IBD. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. September 2010;105(9):1994.
123. Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Känel R, Swiss IBD Cohort Study Group. Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Juni 2016;14(6):829-835.e1.
124. Sun Y, Li L, Xie R, Wang B, Jiang K, Cao H. Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. *Front Pediatr*. 24. Oktober 2019;7:432.
125. Szigethy E, Murphy SM, Ehrlich OG, Engel-Nitz NM, Heller CA, Henrichsen K, u. a. Mental Health Costs of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 1. Januar 2021;27(1):40–8.
126. Jordan C, Hayee B, Chalder T. Cognitive behaviour therapy for distress in people with inflammatory bowel disease: A benchmarking study. *Clin Psychol Psychother*. Januar 2019;26(1):14–23.
127. Szigethy E, Whitton SW, Levy-Warren A, DeMaso DR, Weisz J, Beardslee WR. Cognitive-behavioral therapy for depression in adolescents with inflammatory bowel disease: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dezember 2004;43(12):1469–77.
128. Levy RL, van Tilburg MAL, Langer SL, Romano JM, Walker LS, Mancil LA, u. a. Effects of a cognitive behavioral therapy intervention trial to improve disease outcomes in children with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. September 2016;22(9):2134–48.
129. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [zitiert 11. Juli 2024];(4). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000542.pub3/full>
130. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn’s disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Juli 2000;31(1):8–15.

131. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2019;15(1):26–36.
132. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan A, Falzon L, Ferry SL. Systematic Review with Meta-Analysis: Enteral Nutrition Therapy for the Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* Oktober 2017;46(7):645–56.
133. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, u. a. Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1. Juni 2006;4(6):744–53.
134. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, u. a. Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis.* 4. Dezember 2017;11(12):1407–19.
135. Connors J, Basseri S, Grant A, Giffin N, Mahdi G, Noble A, u. a. Exclusive Enteral Nutrition Therapy in Paediatric Crohn's Disease Results in Long-term Avoidance of Corticosteroids: Results of a Propensity-score Matched Cohort Analysis. *J Crohns Colitis.* September 2017;11(9):1063–70.
136. Frivolt K, Schwerdt T, Werkstetter KJ, Schwarzer A, Schatz SB, Bufler P, u. a. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(12):1398–407.
137. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, u. a. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1. August 2015;21(8):1786–93.
138. Sigall Boneh R, Westoby C, Oseran I, Sarbagili-Shabat C, Albenberg LG, Lionetti P, u. a. The Crohn's Disease Exclusion Diet: A Comprehensive Review of Evidence, Implementation Strategies, Practical Guidance, and Future Directions. *Inflamm Bowel Dis.* 18. November 2023;izad255.
139. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial Enteral Nutrition with a Crohn's Disease Exclusion Diet Is Effective for Induction of

Remission in Children and Young Adults with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1. August 2014;20(8):1353–60.

140. Levine A, Wine E, Assa A, Boneh RS, Shaoul R, Kori M, u. a. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 1. August 2019;157(2):440-450.e8.

141. Svolos V, Hansen R, Nichols B, Quince C, Ijaz UZ, Papadopoulou RT, u. a. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*. 1. April 2019;156(5):1354-1367.e6.