

# Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

*M. Friedt, C.P. Braegger*

- 11.1 **Morbus Crohn – 334**
- 11.2 **Colitis ulcerosa – 346**
- Literatur – 358**

## 11.1 Morbus Crohn

M. Friedt, C. P. Braegger

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind idiopathische Krankheiten des Gastrointestinaltrakts, die durch einen chronisch rezidivierenden Verlauf des Entzündungsprozesses gekennzeichnet sind. Der Morbus Crohn (M. Crohn) und die Colitis ulcerosa sind die häufigsten und am besten definierten Formen der CED. Die Entzündung bei M. Crohn kann im Gegensatz zur Colitis ulcerosa den gesamten Gastrointestinaltrakt von oral bis perianal betreffen. Überwiegend sind jedoch der distale Dünndarm (daher auch der ältere Begriff „Ileitis terminalis“) und der proximale Dickdarm betroffen. Bereits im Jahr 1761 beschrieb der italienische Arzt und Pathologe Giovanni Battista Morgagni einen Patienten mit einer Darmentzündung, die dem Bild eines M. Crohn entsprach. Nach Entdeckung des *Mycobacterium tuberculosis* durch Koch im Jahr 1882 erfolgte die Beschreibung einer ileozökalen Entzündung, die der intestinalen Tuberkulose sehr ähnelte, allerdings ohne Nachweis von säurefesten Stäbchenbakterien. Im Jahr 1932 erfolgte die wegweisende Arbeit zur „terminal ileitis“ durch Burrill B. Crohn, Leon Ginzburg und Gordon Oppenheimer. Es wurde bald klar, dass die Entzündung meistens nicht auf das terminale Ileum beschränkt ist, so dass diese Bezeichnung fallen gelassen und durch „M. Crohn“ ersetzt wurde.

### ■ Epidemiologie

Inzidenz und Prävalenz der CED haben in den vergangenen zwei Jahrzehnten sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen zugenommen. Verglichen mit dem Zeitraum 1990–1992 wurde in Schweden ein signifikanter **Anstieg der Inzidenz** des M. Crohn von 1,7 erkrankten Kindern pro 100.000 Einwohner auf 8,4/100.000 in den Jahren 1999–2001 beobachtet. Die zunehmende Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen ist nicht die Folge eines zunehmend früheren Krankheitsbeginns, sondern Ausdruck einer zunehmenden Inzidenz in allen Altersklassen. Aus Großbritannien, Australien, Schweden und den USA zeigen Studien Folgendes: Die Inzidenz des M. Crohn liegt zwischen 1,3 und 6 pädiatrischen Patienten pro 100.000 Einwohner. Die klinische Manifestation der CED erfolgt bei bis zu 30 % aller Patienten bereits vor dem 18. Lebensjahr. Vereinzelt Fallberichte und kleinere Studien zeigen, dass ein Erkrankungsbeginn bereits in den ersten Lebensjahren möglich ist. Heyman et al. (2005) berichten, dass etwa 60 % der bis zum Alter von 18 Jahren erkrankten Kinder bereits vor ihrem 12. Lebensjahr erkranken und 9 % bereits vor dem 5. Lebensjahr. Ähnliche Daten ergeben sich aus anderen Erhebungen. Eine positive Familienanamnese für CED besteht bei 10–30 % der Patienten (s. unten).

Die durchschnittliche **Prävalenz** des M. Crohn bei Erwachsenen liegt etwa bei 130 (zwischen 26 und 199) Patienten pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz bei Erwachsenen in Europa beträgt 5,6/100.000.

### ■ Ätiologie und Pathogenese

#### ■ ■ Genetik

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass das Risiko, an einer CED zu erkranken, innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen unterschiedlich groß ist. Verwandte ersten Grades eines CED-Patienten haben ein Erkrankungsrisiko für den M. Crohn, das etwa 10- bis 35-fach höher ist als in der Normalbevölkerung. Das absolute Risiko für eine CED liegt bei erstgradig Verwandten bei etwa 7 %. Zwillingstudien weisen auf eine klare **genetische Komponente** des M. Crohn. Monozygote Zwillinge erkranken häufiger an einem M. Crohn, mit einer Konkordanz von 60 %.

Im Rahmen von molekulargenetischen Linkage-Analysen an CED-Familien wurden zahlreiche **Kandidatengene** (*IBD1-7*, „inflammatory bowel disease“) identifiziert, die bei der Entstehung der CED eine Rolle spielen können. Diese wiederum stehen in Beziehung zu Allelen, die mit der Entstehung und Steuerung von entzündlichen Prozessen in Zusammenhang gebracht werden. Die intensivere Untersuchung von Chromosom 16 hatte zur Abgrenzung des Genlokus *IBD1* geführt, der mit dem gehäuften Auftreten eines M. Crohn verknüpft ist. Dieses Gen ist für die Kodierung eines zytoplasmatischen Proteins verantwortlich, das ursprünglich als NOD2 („nucleotide oligodimerisation domaine 2“) und inzwischen als CARD15 („caspase activation and recruitment domaine 15“) bezeichnet wurde. CARD15 wird in intestinalen Epithelzellen, Paneth-Zellen und Makrophagen exprimiert und agiert bei der Erkennung bakterieller Antigenstrukturen, die der Darmmukosa vom Darmlumen aus angeboten werden. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von NFκB („nucleotide binding factor κB“), einem wichtigen Entzündungsmediator, der die Transkription der proinflammatorischen Zytokine kontrolliert. Die Aktivierung von Makrophagen mittels NFκB durch Lipopolysaccharide ist bei CARD15-Varianten vermindert. Bakterielle Antigenstrukturen scheinen wiederum aufgrund einer bei CED-Patienten beobachteten Barriere-Störung der Mukosa leichter aus dem Lumen in die Mukosa zu gelangen, hier zu einer Entzündungsreaktion zu führen und die Barriere noch weiter zu schädigen. Epithelzellen mit Mutationen in NOD2 zeigen eine gestörte Funktion der antibakteriellen Defensinsekretion. Die Defensinsynthese und -spiegel sind bei Patienten mit M. Crohn gegenüber Gesunden reduziert. Mutationen in dem Gen sind klinisch mit einer Entzündung im terminalen Ileum sowie mit der Entwicklung eines fibrososierenden Verlaufs assoziiert. Während der Nachweis einer Mutation im *IBD1-Gen* mit einem 2,6-fach erhöhten Risiko für M. Crohn einhergeht, ist das Risiko beim Nachweis von 2 defekten Allelen 40-fach erhöht.

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS, „genome-wide association studies“) haben im Weiteren 99 nichtüberlappende Genregionen nachweisen können, von denen 28 sowohl bei M. Crohn als auch bei Colitis ulcerosa nachweisbar sind. Einzelne Genloci zeigen eine Überlappung mit einer Anfälligkeit für Infektionen mit *Mycobacterium leprae*: *NOD2*, *C13orf31* und *LRRK2*. Die Kandidatengene *CDH1*, *GNA12* und *PTPN2* spielen eine wichtige Rolle in der Barrierefunktion des Epithels: Eine Aktivierung des G-Proteins Galpha12 (kodiert

durch *GNA12*) führt zur Phosphorylierung von Tight-junction-Proteinen (ZO1 und ZO2) und damit zur Destabilisierung von Zellverbindungen in Epithelzellverbänden. Eine weitere Assoziation wurde für das Interleukin-23-Rezeptor-Gen (*IL23R*) und das autophagie-assoziierte Gen *ATG16L1* („autophagy-related 16-like 1“) nachgewiesen. Interleukin 23 (IL-23) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das die Sekretion von IL-17, -21 und -22 von bestimmten T-Helfer-Zellen (Th17) stimuliert. IL-17 und -22 werden vermehrt in der entzündeten Mukosa bei CED nachgewiesen und scheinen eine wichtige Rolle bei der Entzündung zu spielen. Das Protein des Gens *ATG16L1* ist im Prozess der Autophagie maßgeblich beteiligt, und die Mutation T300 A ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko, an M. Crohn zu erkranken. Die Autophagie ist ein wichtiger physiologischer Prozess der angeborenen Immunität und bewirkt den Abbau bzw. die Zerstörung von intrazellulären Organellen und Erregern, die z. B. dem Phagosom vor Fusion mit Lysosomen entkamen. Patienten mit Mutationen in diesem Gen zeigen eine gestörte Funktion der Exozytose von Granula bei Paneth-Zellen. Die genaue Rolle des Prozesses der Autophagie und der Paneth-Zellen bei CED ist noch nicht abschließend geklärt.

#### ■ ■ Umweltfaktoren

Die Einnahme **nichtsteroidaler Antirheumatika** erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine CED und eine Exazerbation bei bestehender Erkrankung. Während **Rauchen** einen protektiven Effekt auf die Entstehung einer Colitis ulcerosa aufweist, ist es beim M. Crohn gerade umgekehrt. Zudem scheint die Prognose beim fortgesetzten Tabakkonsum ungünstiger und es besteht eine höhere Rate bezüglich notwendiger chirurgischer Eingriffe. Im Gegensatz hierzu wirkt sich die Beendigung des Rauchens in der Regel günstig auf den Krankheitsverlauf oder auf die Rezidivrate nach einer Operation aus: Es kommt zu einer 65%igen Reduktion des Risikos für das Auftreten eines entzündlichen Schubes im Vergleich zum fortgesetzten Tabakkonsum – ein Effekt ähnlich dem der immunsuppressiven Therapie. Eine frühe **Appendektomie** scheint das Risiko zu vermindern, an einer Colitis ulcerosa zu erkranken, zeigt jedoch eine positive Assoziation mit dem M. Crohn. Eine Ruhigstellung des Darms durch parenterale Ernährung oder bei Anlage eines Stomas proximal der entzündlichen Läsionen führt bei CED-Patienten während eines Schubs zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik und z. T. zur Einleitung einer Remission.

#### ■ ■ Immunantwort und Entzündungsprozess

CED entstehen unter dem Einfluss genetischer und umweltbedingter Faktoren durch eine inadäquate und anhaltende Aktivierung des intestinalen angeborenen und adaptiven Immunsystems mit Entzündung der Darmschleimhaut. Der Auslöser dieser **inadäquaten Immunreaktion** ist unbekannt. Im Tiermodell mit Ratten und Mäusen kommt es nur dann zu einer spontanen Kolitis, wenn eine luminale Darmflora vorhanden ist. Bei Patienten mit CED konnten eine vermehrte Adhärenz von Bakterien an die Kolonschleimhaut sowie eine erhöhte intrazelluläre Keimzahl nachgewiesen

werden. Bakterien oder andere das Immunsystem aktivierende Antigenstrukturen können aufgrund von Störungen der Barrierefunktion des Mukosaepithels bei Patienten mit CED leichter in die Mukosa aufgenommen werden. Der Barrieredefekt zeigt sich mitunter im Mangel an Defensinen in der Mukosa sowie einer funktionellen Störung oder Verminderung der Verbindungen zwischen den Epithelzellen („tight junctions“): die Aktivierung des G-Proteins Galpha12 – kodiert über *GNA12* – führt zur Phosphorylierung von Proteinen der Epithelzellverbindungen, was in einer Dysfunktion resultiert. Eine gestörte Funktion der Epithelzellen (insbesondere sekretorische Zellen wie die Paneth-Zellen) im Umgang mit intrazellulären Proteinen ist mit „Stress“ des endoplasmatischen Retikulums im CED-Mausmodell und bei CED-Patienten assoziiert: Ein XBP1-Mangel führt zum Verlust von Paneth-Zellen und erhöhter Anfälligkeit im experimentellen Kolitismodell. Die Behandlung mit Antibiotika vermag den Verlauf von Entzündungsschüben zu beeinflussen (► Abschn. Therapie).

Für die Entstehung und Unterhaltung der CED sind Lymphozyten, Monozyten, dendritische Zellen, Makrophagen und Entzündungsmediatoren verantwortlich. Die T-Zell-Reaktion ist bei CED gestört, und es kommt zur Aktivierung spezifischer **Entzündungskaskaden**. Beim M. Crohn dominiert unter den CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten der Th1-Phänotyp, während bei der Colitis ulcerosa eher ein atypischer Th2-Phänotyp nachweisbar ist. Th1-Zytokine aktivieren Makrophagen, welche die Th1-Antwort weiter stimulieren und einen der wirksamsten Botenstoffe der Entzündungsvermittlung produzieren, den Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Die unterschiedliche Immunpathogenese wird an der therapeutischen Wirkung von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei M. Crohn und Colitis ulcerosa deutlich: Während Infliximab bei M. Crohn eine der wirksamsten Substanzen darstellt, ist der Effekt bei der Colitis ulcerosa weniger deutlich ausgeprägt. Neben den bekannten Immunreaktionen spielen weitere unspezifische Entzündungsmediatoren wie die Chemokine bei der Entwicklung der CED eine wichtige Rolle.

#### ■ Klinisches Bild

##### ■ ■ Intestinale Manifestationen

Die **entzündlichen Veränderungen** bei M. Crohn sind am häufigsten im distalen Dünndarm (terminales Ileum) und im proximalen Kolon zu finden. Bei 20–25 % der Patienten ist die Entzündung auf das Kolon beschränkt. Die typische diskontinuierliche Verteilung der entzündlichen Veränderungen bei M. Crohn ermöglicht die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Colitis ulcerosa (► Tab. 11.1). Eine perianale Entzündung kann der intestinalen Manifestation um Jahre vorausgehen. Perianal werden Hautveränderungen wie Mazerationen, oberflächliche Ulzerationen, Abszesse, Marissen, anale Fissuren und Fisteln (► Abb. 11.1) beobachtet.

Die klinische Symptomatik (► Tab. 11.1) ist von der **Lo-kalisation** und der **Entzündungsaktivität** abhängig. Dysphagie, Odynophagie und retrosternale Schmerzen sind mögliche Symptome bei ösophagealer Beteiligung. Aphthöse Ulzera-

■ **Tab. 11.1** Differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen M. Crohn und Colitis ulcerosa

Merkmale	M. Crohn	Colitis ulcerosa
<b>Allgemeinsymptome</b>		
Fieber	Häufig	Selten
Bauchschmerzen	Häufig	Selten
Diarrhö	Häufig (selten blutig)	Meistens (häufig blutig)
Gewichtsverlust	Häufig	Selten
Anorexie	Häufig	Selten
Wachstumsverzögerung	Häufig	Selten
<b>Lokalisation</b>		
Verteilungsmuster	Segmental	Kontinuierlich
Magen-Darm-Trakt	Von oral bis anal	Rektum und Kolon
Enorale Aphthen	Häufig	Selten
Perianale Entzündung	Häufig	Selten
<b>Laborparameter</b>		
Erhöhte CRP-Konzentration	Häufig	Selten
Hypoalbuminämie	Häufig	Selten
Nachweis von pANCA-Antikörpern	Selten	Bei 70 % der Patienten
Nachweis von ASCA-Antikörpern	Bei >50 % der Patienten	Selten
<b>Intestinale Manifestationen</b>		
Verletzliche Schleimhaut	Selten	Häufig
Tiefe Ulzerationen	Häufig	–
Pflastersteinrelief	Häufig	–
Pseudopolypen	Selten	Häufig
Rektale Entzündung	Selten	Ja
Kryptenabszesse	Selten	Häufig
Entzündungsausdehnung	Transmural	Auf Mukosa beschränkt
Fissuren, Fisteln	Häufig	–
Strikturen, Abszesse	Häufig	Selten
Entzündung im Ileum	Häufig	– (außer bei Backwash-Ileitis)
Granulome	Häufig	–

ASCA Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper, CRP C-reaktives Protein, pANCA perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper.



■ **Abb. 11.1** Perianale Ulzerationen, Fistelöffnung und Lazeration

tionen können im gesamten Gastrointestinaltrakt nachweisbar sein. Die Montreal-Klassifikation (► Übersicht) teilt die Erkrankung anhand des Befalls der verschiedenen Darmabschnitte (L10–L4) und der Entwicklung von Komplikationen wie z. B. Strikturen, Abszesse oder Fisteln ein (B1–B3). Sie schließt darüber hinaus noch das Alter bei Erstdiagnose (A1–A3) ein.

#### Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn

Alter bei Diagnose	
A1	<16 Jahre
A2	>17–40 Jahre
A3	>40 Jahre
Befallener Bereich	
L1	Terminales Ileum
L2	Kolon
L3	Ileokolon
L4	Oberer GI-Trakt
L4+	Unterer GI-Trakt und distale Erkrankung
Komplikationen	
B1	Nicht strikturierend, nicht penetrierend
B2	Strikturierend
B3	Intern penetrierend
B3p	Perianal penetrierend

**Fisteln** Fisteln stellen aufgrund des transmuralen Entzündungscharakters bei M. Crohn häufige Komplikationen dar.

**Strikturen und Stenosen** Entzündliche oder fibrotische Strikturen können in jedem Abschnitt des Gastrointestinaltrakts mit Ileussyndromatik, Nausea und kolikartigen Bauchschmerzen auftreten.

#### Tumoren und Malignomrisiko

- **Das Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist bei CED erhöht.**

In einer Metaanalyse zeigte sich für den M. Crohn ein durchschnittliches relatives Risiko von 2,0. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von malignen Lymphomen ist bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Die Rolle des Einsatzes von Immunsuppressiva, insbesondere der Purinanaloga, bei der Entstehung lymphoproliferativer Erkrankungen bei Patienten mit CED ist bisher nicht klar belegt.

#### ■ ■ Extraintestinale Manifestationen

Bei >40 % der Patienten kommt es zu extraintestinalen Manifestationen (■ Tab. 11.2). Diese können den M. Crohn begleiten oder ihm um Jahre vorausgehen. Betroffen sind vorwiegend Gelenke, Haut, Schleimhaut, Skelett, Auge, Leber, Pankreas und ableitende Harnwege. Die Ursache ist unklar, und die Therapie entspricht in der Regel der Behandlung der Grunderkrankung.

**Skelett** Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen betreffen **Wachstumsstörungen** und **Osteoporose**, welche auch ohne Steroidtherapie auftreten können. Ursächlich beteiligt sind proinflammatorische Zytokine, Malnutrition und ungenügende körperliche Aktivität. Verschiedene Entzündungsmediatoren (TNF- $\alpha$ ) können den Appetit hemmen. Arthritische Beschwerden sind mit einer Häufigkeit von bis zu 20 % der Patienten mit M. Crohn häufiger als bei der Colitis ulcerosa. Eine Assoziation mit den HLA-Genotypen DRB1\*0103, B\*35, B\*27 und B\*44 konnte nachgewiesen werden.

**Haut und Schleimhäute** Die häufigsten **Schleimhauterscheinungen** sind aphthöse Stomatitis, Gingivitis und Cheilitis granulomatosa (■ Abb. 11.2). Das **Erythema nodosum** ist eine bevorzugt an den Unterschenkeln auftretende, schmerzhafte, rötlich-livide, teilweise knotige Läsion, welche auch mit einer Reihe anderer Erkrankungen assoziiert ist. Das **Pyoderma gangraenosum** tritt typischerweise an den Unterschenkeln auf; die Abheilung kann Monate dauern.

**Augen** Eine Augenbeteiligung ist bei pädiatrischen Patienten selten. Vorwiegend bei Kolonbefall sind **Entzündungen** von Uvea, Kornea und Retina beschrieben. Unter Steroidtherapie kann es zu einer Katarakt oder einem Glaukom kommen.

**Leber und Pankreas** Die **primär sklerosierende Cholangitis** war in einer retrospektiven Studie bei 84 % der Jugendlichen mit einer CED assoziiert, häufiger jedoch mit einer Colitis ulcerosa (89 %) als mit einem M. Crohn (11 %). Die Diagnose wird mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) gesichert. Eine **Cholezystolithiasis** ist bei >25 % der Patienten nachweisbar. Eine akute **Pankreatitis** ist beschrieben, in der Regel jedoch mit den therapeutisch eingesetzten Medikamenten Azathioprin und seltener Mesalazin assoziiert.

■ **Tab. 11.2** Extraintestinale Manifestationen des M. Crohn

Lokalisation	Manifestationen
Gelenke	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sakroileitis</li> <li>– Periphere Arthritis</li> <li>– Ankylosierende Spondylarthritis</li> </ul>
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Erythema nodosum</li> <li>– Pyoderma gangraenosum</li> </ul>
Augen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Iritis</li> <li>– Uveitis</li> <li>– Episkleritis</li> </ul>
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Amyloidose</li> <li>– Nephrolithiasis</li> </ul>
Leber und Gallenwege	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hepatitis</li> <li>– Cholezystolithiasis</li> <li>– Primär sklerosierende Cholangitis</li> </ul>
Mund	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aphthöse Stomatitis</li> </ul>

**Nieren und ableitende Harnwege** Urologische Komplikationen können sich durch intestinal-urogenitale **Fisteln** oder das Auftreten von Oxalat-, Urat- oder Phosphatsteinen manifestieren.

#### ■ ■ **Aktivitätsindizes**

Zur objektiveren Bestimmung der Krankheitsaktivität wurden verschiedene Aktivitätsindizes entwickelt. In Studien kann die Erkrankungsaktivität mithilfe von verschiedenen Indizes quantifiziert werden, die jedoch im Alltag keine große Rolle spielen. Kein Index kann die Krankheitsbilder allein vollständig abbilden und so kann es auch bei klinischen Studien zu Interpretationsproblemen bei den Daten kommen. Die Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter wie Wachstumsstörungen und Verzögerung der Pubertät werden beim **CDAI** (Crohn's Disease Activity Index) nicht berücksichtigt. Der **PCDAI** (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) von Hyams umfasst 3 anamnestiche Angaben (Bauchschmerzen, Anzahl dünner Stühle, Allgemeinbefinden), 5 körperliche Untersuchungsbefunde (Abdomen, perianaler Befall, extraintestinale Manifestationen, Gewicht, Länge) und 3 laborchemische Befunde (Hämatokrit, Albuminkonzentration, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit)

Die **Krankheitsaktivität** wird anhand des PCDAI folgendermaßen eingeteilt (■ Tab. 11.3):

- inaktiv (Remission): Index von  $\leq 10$  Punkten,
- milde Aktivität: Index von 10–30 Punkten,
- moderate bis schwere Aktivität: Index von 30–100 Punkten.

#### ■ **Diagnostik**

Eine CED kann aufgrund von klinischer Symptomatik sowie Labor-, Sonographie- und Röntgenbefunden vermutet werden. Entscheidend für die Diagnose sind jedoch die **Endoskopie** und die **histologische Diagnostik**. In einigen Fällen muss



■ **Abb. 11.2** Cheilitis und Ulzerationen im Mundwinkel

man die Diagnostik im Verlauf wiederholen. Ein Goldstandard existiert nicht. Es ist wichtig, bei der Diagnosestellung andere entzündliche, toxische, vaskuläre, maligne und infektiöse Ätiologien einer Enteritis und / oder Kolitis auszuschließen (► Abschn. Differenzialdiagnostik). Eine Entzündung des terminalen Ileums kann bei der Colitis ulcerosa in 10–20 % der Fälle als „Backwash-Ileitis“ auftreten und erschwert in diesen Fällen die Abgrenzung gegenüber dem M. Crohn. Bei Letzterem ist der Befall des Gastrointestinaltrakts diskontinuierlich, mit entzündeten Anteilen neben gesunder Mukosa. Typisch sind aphthöse Läsionen und landkartenartige Ulzerationen. Das endoskopische und radiologische Bild des **Pflastersteinreliefs** entsteht durch Fissuren und Ulzerationen zwischen intakter Mukosa. Histopathologisch charakteristisch sind Granulome, die jedoch an Biopsaten oft nicht dargestellt werden können und selten auch bei der Colitis ulcerosa zu finden sind.

► **Das Auftreten von Kryptenabszessen weist auf das Vorliegen einer Colitis ulcerosa hin, wird jedoch gelegentlich auch bei M. Crohn beobachtet.**

#### ■ ■ **Anamnese**

Häufig beginnt die Erkrankung mit **Bauchschmerzen**, unspezifischen **abdominalen Beschwerden** und nicht mit blutigen Durchfällen. Gewichtsabnahme, Wachstumsstillstand, Arthralgien und rezidivierende Fieberschübe müssen ebenfalls erfragt werden. Zusätzlich sollte nach Symptombeginn, Tenesmen, nächtlicher Diarrhö, Reise- und Ernährungsanamnese, Darminfektionen, Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Tabakabusus, CED-Familienanamnese und Appendektomiestatus gefragt werden.

#### ■ ■ **Körperliche Untersuchung**

Wichtig sind:

- Inspektion von Haut, Schleimhäuten und Anogenitalregion (Marisken, Fissuren, Fisteln),
- Palpation abdominalen Resistenzen (verdickte Darmwände, Konglomerat im rechten Unterbauch),
- Bestimmung des Pubertätsstadiums,
- Untersuchung auf extraintestinale Manifestationen (Augen, Haut, Gelenke, Muskulatur).

■ **Tab. 11.3** Pediatric Crohn's Activity Index (PCDAI) nach Hyams

Kriterium	Merkmal		Punktwert
<b>Klinische Symptomatik</b>			
Bauchschmerzen	Keine		0
	Gering, kurz, die täglichen Aktivitäten nicht störend		5
	Moderat bis schwer, täglich, nachts, die täglichen Aktivitäten beeinträchtigend		10
Stuhlgang	0–1 wässrige Stühle am Tag, nicht blutig		0
	Bis 2 geformte und blutige oder 2–5 wässrige Stühle am Tag		5
	Blutige oder ≥6 wässrige Stühle am Tag oder nächtlicher Stuhlgang		10
Allgemeinzustand	Gut, keine Einschränkung der Aktivität		0
	Leicht reduziert, gelegentliche Einschränkung altersentsprechender Aktivitäten		5
	Schlecht, deutliche Einschränkung der Aktivitäten		10
<b>Laborbefunde</b>			
Hämatokrit	≤10 Jahre	>33	0
		28–32	2,5
		<28	5
	Mädchen, 11–19 Jahre	≥34	0
		29–33	2,5
		<29	5
	Jungen, 11–14 Jahre	≥35	0
		30–34	2,5
		<30	5
	Jungen, 15–19 Jahre	≥37	0
		32–36	2,5
		<32	5
BSG (mm/h)	<20		0
	20–50		2,5
	>50		5
Albuminkonzentration (g/dl)	≥3,5		0
	3,1–3,4		5
	≤3,0		10
<b>Befunde der körperlichen Untersuchung</b>			
Entwicklung des Körpergewichts während 4–6 Monaten	Gewichtszunahme oder gewollt gleichbleibendes Gewicht bzw. gewollter Gewichtsverlust		0
	Ungewollt gleichbleibendes Gewicht bzw. ungewollter Gewichtsverlust (von 1–9 %)		5
	Gewichtsverlust von ≥10 %		10
Entwicklung der Körperlänge während 6–12 Monaten	Absinken um <1 Perzentile		0
	Absinken um ≥1, jedoch <2 Perzentilen		5
	Absinken um ≥2 Perzentilen		10

BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Auswertung: inaktiv (Remission): ≤10 Punkte; milde Aktivität: 10–30 Punkte; moderate bis schwere Aktivität: 30–100 Punkte.

■ **Tab. 11.3 (Fortsetzung)** Pediatric Crohn's Activity Index (PCDAI) nach Hyams

Kriterium	Merkmal	Punktwert
Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit während 6–12 Monaten	Verminderung um $\leq 1$ Standardabweichung	0
	Verminderung um $> 1$ , jedoch $< 2$ Standardabweichungen	5
	Verminderung um $\geq 2$ Standardabweichungen	10
Abdomen	Unauffällig, keine Resistenz, keine Abwehrspannung	0
	Schmerzhafte Abwehrspannung oder schmerzlose Resistenz	5
	Schmerzhafte Resistenz	10
Perianalbereich	Unauffällig, asymptomatische Anhängsel	0
	1–2 indolente Fisteln, wenig sezernierend; keine Druckdolenz	5
	Aktive Fisteln, deutlich sezernierend; Druckdolenz oder Abszess	10
Extraintestinale Manifestationen: – Fieber von $\geq 38,5$ °C für 3 Tage in der vorangegangenen Woche – Arthritis – Uveitis – Erythema nodosum – Pyoderma gangraenosum	Keine	0
	1	5
	$\geq 2$	10

BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Auswertung: inaktiv (Remission):  $\leq 10$  Punkte; milde Aktivität: 10–30 Punkte; moderate bis schwere Aktivität: 30–100 Punkte.

## ■ ■ Labordiagnostik

Als Marker der akuten wie auch der **chronischen entzündlichen Aktivität** haben sich Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), Albuminspiegel, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Differenzialblutbild (Anämie, Leukozytose, Thrombozytose) bewährt. Die Bestimmung von Leber-, Nieren-, und Pankreaswerten ist ebenfalls wichtig, da diese Organe mitbeteiligt sein können. Die Messung der Spiegel weiterer Entzündungsparameter wie Interleukine oder TNF- $\alpha$  erbringt in der Regel keine zusätzlichen Informationen. Als fäkaler Entzündungsparameter mit hoher Sensitivität, jedoch niedriger Spezifität hat sich das Calprotectin etabliert. Weitere Stuhluntersuchungen (Nachweis von Clostridium difficile oder des Zytomegalovirus) sind ggf. auch im weiteren Verlauf sinnvoll.

Die **Anämie** ist meist Folge eines Eisenmangels. Eine makrozytäre Anämie kann insbesondere bei Entzündung im Ileum oder nach Ileumresektion die Folge eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels darstellen. Ein Folsäuremangel kann aufgrund inflammatorischer Prozesse im proximalen Dünndarm oder bei Therapie mit Sulfasalazin ebenfalls eine makrozytäre Anämie verursachen.

Perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische **Antikörper** (pANCA) sind bei der Colitis ulcerosa in bis zu 70 % der Fälle nachweisbar, während Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) bei  $> 50$  % der Patienten mit M. Crohn feststellbar sind. Somit kann die Serologie bei der Differenzierung zwischen den beiden Erkrankungen helfen.

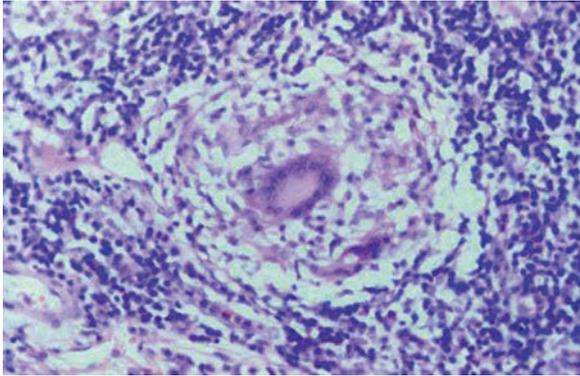
Ernährungs- und entwicklungsrelevante Parameter können klinisch (Körpergewicht, Körperlänge, Längensollgewicht, Hautfaltendicke), apparativ (Knochenalter, Knochen-dichte) und laborchemisch (Blutbild mit Differenzierung, außerdem Konzentrationen von Ferritin, Gesamteiweiß und Albumin, Kalzium, Zink, Selen, Phosphat, Parathormon, den Vitaminen A, E, B<sub>12</sub> und D sowie Folsäure) erfasst werden.

➤ **Ernährungsdefizite bei Patienten mit M. Crohn sind häufig und sollten im Verlauf wiederholt gezielt gesucht werden.**

## ■ ■ Bildgebung

Die **Sonographie** kann andere Ursachen rezidivierender Bauchschmerzen (insbesondere biliäre und gynäkologische Ursachen) ausschließen und zur Beurteilung der Darmstrukturen dienen. Aufgrund des Nachweises von Veränderungen bestimmter Darmabschnitte (Verdickung, Durchblutung von terminalem Ileum und linksseitigem Kolon) kann sie gleichzeitig den Verdacht auf eine CED erhärten.

Zur Darstellung des Dünndarmbefalls im Hinblick auf die Ausprägung und Verteilung der Entzündung ist eine **Ma-gen-Darm-Passage** mit Kontrastmittel möglich. Mit diesem Verfahren können entzündliche Veränderungen der Schleimhaut (Pflastersteinrelief), funktionelle Stenosen und Fisteln gut dargestellt werden. Die **Computertomographie** kann für



■ **Abb. 11.3** Granulom im terminalen Ileum (Histologie, HE-Färbung)

den Nachweis von Abszessen, welche intraabdominal oder retroperitoneal auftreten können, sinnvoll sein.

Mittels **Magnetresonanztomographie** lassen sich auch perianale Fisteln darstellen. Die Untersuchung als MRT-Enteroklysma oder MRT-Sellink als erweiterte Dünndarmdiagnostik gewinnt im Vergleich zur konventionellen Magen-Darm-Passage aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung zunehmend an Bedeutung.

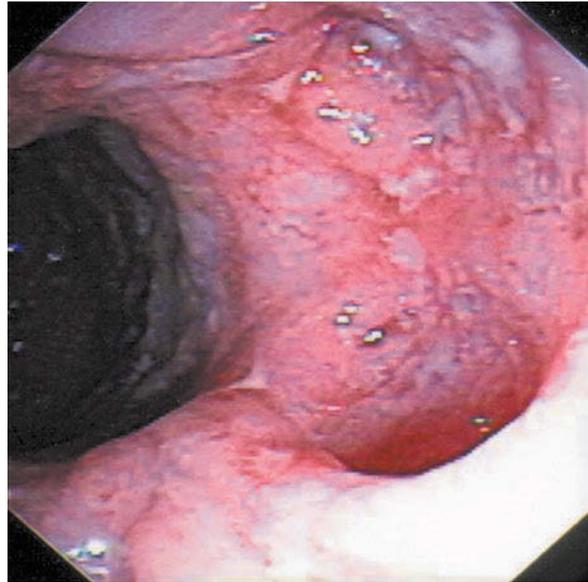
#### ■ ■ Endoskopie

Die Endoskopie (Koloskopie mit Ileoskopie und Stufen-Push-Enteroskopie) ermöglicht die makroskopische und histopathologische Untersuchung der Schleimhaut und ist für die **Diagnosesicherung** einer CED notwendig. Biopsien sollten in entzündlich veränderter wie auch in normal erscheinender Mukosa erfolgen. Der Nachweis epitheloidzelliger Granulome ist charakteristisch, jedoch nicht pathognomonisch für einen M. Crohn (■ **Abb. 11.3**). Diskontinuierliche Veränderungen der Schleimhaut sowie ein segmentales Entzündungsmuster mit Wechsel von gesunden und deutlich entzündeten Darmabschnitten („skip lesions“) ist für den M. Crohn charakteristisch. Makroskopisch wegweisend sind Aphthen, Ulzerationen (■ **Abb. 11.4**), ein Pflastersteinrelief und sichtbare Strikturen bzw. Stenosen.

Allgemeiner Konsensus zur endoskopischen Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts bei diesbezüglich asymptomatischen Patienten besteht nicht, erfolgt jedoch gemäß einer europäischen Studie zuletzt bei über 70 % der Patienten. Auch bezüglich der Kapselendoskopie zur Evaluation des Dünndarms besteht zurzeit keine einheitliche Empfehlung, sie kann, wenn das terminale Ileum normal ist oder andere bildgebende Verfahren negativ sind, allerdings sinnvoll sein.

#### ■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch müssen eine Reihe verschiedener Krankheiten in Erwägung gezogen werden. **Infektionen** mit Bakterien, Parasiten und anderen Erregern sind auszuschließen. Eine Spezialform der infektiösen Kolitis ist die durch *Clostridium difficile* verursachte pseudomembranöse Kolitis nach antibiotischer Behandlung.



■ **Abb. 11.4** Terminales Ileum mit fibrinbelegten Ulzerationen (Endoskopie)

Die **kuhmilchinduzierte Kolitis** kommt fast ausschließlich bei Säuglingen vor und wird durch eine Allergie gegen Kuhmilchprotein in der Nahrung ausgelöst.

Bei **rektalem Blutabgang** sind eine Koagulopathie, Schleimhautverletzungen (anale oder perianale Fissuren bei Obstipation) und das Vorhandensein intestinaler Polypen abzuklären. Im Säuglings- und Kleinkindalter sollten bei rezidivierenden Schmerzen und blutigem Stuhlgang Invaginationen ausgeschlossen werden. Nach ausführlicher Anamnese und Ultraschalluntersuchung des Abdomens sowie bei ungeklärter Ätiologie ist in der Regel die Koloskopie zur weiteren Abklärung indiziert.

Die Differenzialdiagnose chronisch-rezidivierender **Bauchschmerzen** ist umfangreich und kann in diesem Kapitel nicht weiter erläutert werden (► Abschn. 5.1).

Bei Verdacht auf **funktionelle Beschwerden** des Magen-Darm-Trakts (insbesondere bei Colon irritabile) sowie bei **Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises** mit intestinalen Beschwerden muss eine CED ausgeschlossen werden.

#### Differenzialdiagnosen des M. Crohn

##### ■ Infektionen:

- Bakterielle Enterokolitis (*Campylobacter* spp., *Yersinien*, enterohämorrhagische *Escherichia coli* spp., *Salmonellen*, *Shigellen*, *Mykobakterien*, *Clostridium difficile*)
- Parasitenbefall (Amöben, Lamblien)
- Enterokolitis durch andere Erreger (*Zytomegalievirus*, *Herpes-simplex-Virus*, *Kryptosporidien*)

- Bakterielle Dünndarmüberwucherung:
  - Bei Kurzdarm
  - Nach Entfernung der Ileozökalklappe
- Allergische Erkrankungen:
  - Kuhmilchproteinallergie
  - Eosinophile Gastroenteropathie
- Immunologische Erkrankungen:
  - Zöliakie
  - Septische Granulomatose
  - Graft-versus-host-Krankheit
  - Juvenile idiopathische Arthritis, M. Still
  - M. Behçet
  - Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Psychiatrische Erkrankungen: Anorexia nervosa

## ■ Therapie

Eine Behandlung des M. Crohn ist mittels medikamentöser, chirurgischer und nutritiver Therapie möglich. Da für die Therapie im Kindesalter nur wenige gute, kontrollierte Studien durchgeführt wurden, richten sich die Empfehlungen z. T. nach den Erfahrungen bei erwachsenen Patienten. Die Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten (Wachstum, Pubertätsentwicklung) müssen jedoch zusätzlich berücksichtigt werden. Grundsätzlich sollten alle M.-Crohn-Patienten dazu angehalten werden, das Rauchen einzustellen, weil Tabakkonsum zu Exazerbationen und komplizierten Verläufen prädisponiert.

## ■ Medikamentöse Therapie

Die **Behandlung der intestinalen Entzündung** ist Grundlage einer erfolgreichen Therapie. Behandlungsziel ist die rasche Induktion einer steroidfreien Remission und die Prävention von Erkrankungs- und Therapiekomplikationen. Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem Schweregrad und dem Ausbreitungsmuster der Erkrankung. Eine klinische Remission beschreibt asymptotische Patienten ohne Zeichen einer aktiven Entzündung, einschließlich Patienten, die auf eine medikamentöse oder operative Therapie ohne Hinweis für Erkrankungsaktivität angesprochen haben.

Bezüglich der Wirkstoffwahl und des Einsatzzeitpunktes favorisieren einige Fachgesellschaften ein Stufenschema. Bezüglich der Therapiepyramide besteht Uneinigkeit. Auf der einen Seite gibt es Hinweise aus anderen Fachdisziplinen, dass bereits der frühe Einsatz von Biologika ermöglicht, Spätkomplikationen zu verhindern – demgegenüber steht das kumulative Risiko einer Immunmodulator- und Biologikatherapie für Infektionen, Lymphome und Malignome. Eine Untersuchung bei pädiatrischen Gastroenterologen in Nordamerika und Europa ergab folgendes therapeutisches Vorgehen bei CED: Bei milder oder moderater Erkrankung ohne Ansprechen auf Aminosalicylate wurden in Europa oft eine enterale Ernährung und in Nordamerika meist orale Kortikosteroide als primäre Therapie eingesetzt. Infliximab wurde in den USA häufiger als in Europa und zu 17 % sogar vor Kortikosteroiden eingesetzt. Eine immunsuppressive Therapie wurde von beiden Gruppen schon früh im Erkrankungs-

verlauf verwendet, insbesondere bei schwerem Verlauf. Auch im Hinblick auf die Kombination von bestimmten Wirkstoffen und die Therapiedauer besteht Uneinigkeit: Zum Beispiel empfehlen einige Fachgesellschaften beim Einsatz von Purinanaloga nach zweijähriger Remission unter bestimmten Bedingungen eine Therapiepause einzulegen, wogegen andere Experten eine kontinuierliche Behandlung für sinnvoll erachten.

## ■ Aminosalicylate

Die 5-Amino-Salicylsäure-Präparate **Sulfasalazin** und **Mesalazin** haben eine moderate antientzündliche Wirkung. Sie werden je nach Lokalisation der Entzündung entweder in topischer Form (Suppositorien und Klysmen) oder systemisch p.o. verabreicht. Die Wirkung erfolgt über eine Beeinflussung verschiedener zellulärer Funktionen des Entzündungsprozesses. Entscheidend scheint die Blockierung des Arachidonsäurestoffwechsels zu sein. Eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Aminosalicylaten bei M. Crohn konnte in den meisten Studien jedoch nicht gezeigt werden. Eine Studie bei Kindern mit aktiver Dünndarmentzündung wies bei 6 von 14 Patienten eine leichte Verbesserung durch eine Mesalazintherapie nach. Im Rahmen der Remissionserhaltung ist die Wirkung der Salicylate bei Colitis ulcerosa von Bedeutung, während sie bei M. Crohn von keinem oder nur geringem Nutzen erscheint. Mesalazin zeigte in einer Studie einen moderaten Effekt zur Senkung der Rezidivrate nach chirurgischem Eingriff (insbesondere bei Dünndarmteilresektion). An unerwünschten Wirkungen werden insbesondere Kopfschmerzen, Nausea und Durchfall erwähnt.

## ■ Kortikosteroide

Kortikosteroide sind die am häufigsten primär eingesetzten Medikamente bei M. Crohn. Bei Erwachsenen konnte in mehreren Studien eine Remissionsrate von etwa 85 % erreicht werden. Orale **Prednison** oder **Prednisolon** wird in Dosierungen von 1 mg/kg KG/Tag (max. 60 mg) eingesetzt. Da die Wirkung in der Langzeittherapie kaum dokumentiert ist, sollten Steroide nur zur Behandlung der akuten Entzündung verwendet werden. Auch wenn Steroide eine hohe Remissionsrate bewirken, müssen die z. T. schweren Nebenwirkungen berücksichtigt werden. In der Regel korrelieren diese mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Nicht nur subjektiv belastende Veränderungen wie Akne, cushingoide Fazies und Striae sind häufige Nebenwirkungen, sondern auch Osteoporose, Katarakt, Wachstumsstörungen, dysphorische Verstimmungen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie kommen vor. Eine Steroidabhängigkeit besteht bei 20–36 % der Patienten, und etwa 20 % sind steroidresistent. Eine steroidfreie Remissionserhaltung sollte primär angestrebt werden, wofür sich eine Therapie mit Immunsuppressiva (Purinanaloga oder Methotrexat) anbietet. Die Wirksamkeit der Steroide wurde in mehreren Studien mit derjenigen der enteralen Ernährung verglichen. In diesen Studien ließ sich bei 84 % der Kinder mittels Steroiden eine Remission erzielen. Das therapeutische Vorgehen zur Remissionsinduktion und zum Ausschleichen der Steroidtherapie unterscheidet sich in den verschiedenen

Zentren, und es gibt keine Evidenz für das eine oder andere Regime.

Die Remissionsraten lagen mit dem lokal wirksamen Kortikosteroid **Budesonid** bei 50–53 %. Die Nebenwirkungsrate war vergleichsweise geringer.

### ■ ■ Antibiotika

In Anbetracht der zentralen Rolle, die der intestinalen Darmflora bei der Pathogenese des M. Crohn zugeschrieben wird, gibt es erstaunlicherweise nur wenige Daten hinsichtlich des therapeutischen Einsatzes von Antibiotika. Die Induktion einer Remission mit Antibiotika wurde bisher nicht nachgewiesen. In einer Studie zeigte sich bei 20 Kindern mit M. Crohn während einer Therapie mit **Metronidazol** bei über der Hälfte im Laufe von 6 Monaten eine klinische Verbesserung. Nach Beendigung der Therapie kam es jedoch bei 5 von 9 Patienten innerhalb von 4 Wochen zu einem erneuten Entzündungsschub. Nebenwirkungen scheinen von der Dosis und der Dauer der Therapie abhängig zu sein. Eine periphere Neuropathie kann ab einer mittleren Therapiedauer von 6 Monaten auftreten.

Studien bei erwachsenen Patienten mit perianalen Fisteln zeigen, dass der Einsatz von Metronidazol innerhalb von 2 Monaten in 86 % der Fälle zu einer Remission oder einer klinischen Verbesserung führt. Bei Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie kam es bei 83 % der Patienten zu einem erneuten Schub. Eine jüngere Studie hatte eine etwas bessere Wirksamkeit für Ciprofloxacin gezeigt. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Antibiotika bei einem Teil der Patienten (bei Entzündung im Kolon oder perianaler Erkrankung) von Nutzen sein können.

### ■ ■ Immunsuppressiva

**Purinanaloga** Das Purinanalogon Azathioprin und der aktive Wirkstoff 6-Mercaptopurin haben ihre Indikation vorwiegend bei steroidabhängigen oder -resistenten Patienten. Der Wirkungseintritt erfolgt meist erst nach mehreren Wochen bis Monaten. Im Vergleich zu Placebo konnte bei einer Dosis von 2,5 mg/kg KG die höchste Wirksamkeit in Bezug auf die Remissionserhaltung gezeigt werden. Eine Beendigung der Therapie im ersten Jahr der Behandlung ist von einer Rückfallrate von 41–81 % begleitet. Bei Erwachsenen kann während einer Therapie mit Azathioprin zu etwa 54 % eine Remission erzielt werden, außerdem ist eine Reduktion der Steroiddosis in 65 % der Fälle möglich. Im Rahmen von zwei pädiatrischen Studien ließ sich nachweisen, dass etwa 75 % der Patienten innerhalb von 4–6 Monaten ein klinisches und laborchemisches Ansprechen auf die Therapie zeigten. Über die Hälfte der Patienten konnte die Steroidtherapie komplett beenden. In einer pädiatrischen, placebokontrollierten Multicenterstudie konnte für 6-Mercaptopurin eine deutliche Verbesserung bezüglich des Remissionserhalts gezeigt werden. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Prednison. Die Langzeitremissionsrate nach 18 Monaten lag in der Kontrollgruppe bei 39 %, verglichen mit 89 % in der Therapiegruppe. In einer kleinen pädiatrischen Studie wurde auch bei perianaler Erkrankung eine Wirksamkeit nachgewiesen. Unerwünschte Wirkungen

wurden in einer amerikanischen Studie bei etwa einem Drittel der Patienten beobachtet. Bei 18 % war eine Beendigung der Therapie aufgrund von Hypersensitivität (Fieber, Arthralgien, Exanthem nach 2–3 Wochen) oder Auftreten von Infektionen notwendig. Eine Pankreatitis wurde in 4 % und eine Aktivitätssteigerung der Transaminasen in 15 % der Fälle beobachtet. Eine vorübergehende Leukozytopenie wurde bei 10 % der Patienten beobachtet, wobei es spontan oder nach Dosisreduktion zu einer Normalisierung kam. Aufgrund der toxischen Nebenwirkungen (insbesondere Suppression des Knochenmarks und akute Pankreatitis) sollten regelmäßige Laborkontrollen – initial in 1- bis 2-wöchigen Abständen – erfolgen: Etwa 0,1 % der Patienten weisen homozygot eine verminderte Aktivität der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) auf, so dass eine erhöhte Toxizität besteht. Bei den Betroffenen kann es zu einer lebensbedrohlichen Suppression des Knochenmarks kommen, welche auch lange nach Therapiebeginn auftreten kann. Allerdings ist in den meisten Fällen einer Leukozytopenie im Rahmen einer Behandlung mit Purinanaloga kein Bezug zum TPMT-Genotyp/-Phänotyp festzustellen, so dass auch bei normaler Funktion dieses Enzyms auf Blutbildverlaufskontrollen nicht verzichtet werden kann. Die Bestimmung der Azathioprinmetabolite (6-Thioguanin-Nucleotid, 6TGN) erlaubt zwar eine Aussage zur Therapie-Compliance, aber nicht zur Ansprech- und Nebenwirkungsrate. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei Langzeittherapie mit Azathioprin umstritten und möglicherweise in Zusammenhang mit der Grunderkrankung zu sehen. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Hauttumoren sollte eine exzessive Sonnenexposition vermieden und entsprechend auf einen hohen Sonnenschutz geachtet werden.

**Methotrexat** Methotrexat (MTX) ist ein immunsuppressives Medikament, das seit den 1950er Jahren bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis erfolgreich eingesetzt wird. Im Gegensatz zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist aufgrund möglicher Malabsorption bei Dünndarmbefall initial eine parenterale Gabe (i.m. oder s.c.) zu bevorzugen. Methotrexat wirkt zytotoxisch als Folsäureantagonist und vermutlich über die Hemmung der Synthese von Zytokinen und Eicosanoiden antiinflammatorisch. Bei aktivem M. Crohn zeigte Methotrexat (25 mg/Woche i.m. oder s.c.) gegenüber Placebo zu 39 % (gegenüber 19 %) die Möglichkeit einer Steroidreduktion und eine Remissionserhaltung. Eine niedrigdosierte, orale Methotrexatgabe konnte im Gegensatz zur parenteralen Applikation keine Exazerbation verhindern. In einer prospektiven pädiatrischen Studie mit 14 steroidabhängigen Patienten, die mit Azathioprin nicht erfolgreich behandelt werden konnten, wurde Methotrexat in einer wöchentlichen Dosis von 15 mg/m<sup>2</sup> KOF (max. 25 mg) verabreicht. Neun von 14 Kindern profitierten innerhalb von 4 Wochen von der Therapie (Verbesserung des PCDAI-Wertes, Reduktion bzw. Absetzen der Steroide möglich). Zwei Patienten beendeten aufgrund von Nebenwirkungen (Nausea, Kopfschmerzen) die Behandlung, und ein Patient verstarb; als Todesursache wurde eine durch einen akuten Infekt ausgelöste Addison-Krise bei bestehender Steroidtherapie angenommen. Unerwünschte

Wirkungen der Methotrexattherapie sind Nausea, Anorexie und Kopfschmerzen. Die tägliche oder wöchentliche (3 Tage nach MTX-Gabe) Substitution von Folsäure führt zu einer besseren Verträglichkeit. Eine interstitielle Pneumonie, eine Knochenmarkdepression und eine dosisabhängige Hepato-toxizität sind ebenfalls beschrieben. Eine größere Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hatte eine bessere Wirksamkeit bei subkutaner Applikation im Vergleich zur oralen Gabe gezeigt. Vergleichende Studien bei Patienten mit CED fehlen bisher.

**Ciclosporin** Ciclosporin A, ein Calcineurininhibitor, der die T-Zell-Aktivierung blockiert, zeigte in einer randomisierten, kontrollierten pädiatrischen Studie im Vergleich zur enteralen Ernährung oder zur Kortikosteroidtherapie keine signifikant bessere Wirkung bei M. Crohn. Weitere Studien liegen nicht vor.

## ■ ■ Biologika

**Infliximab** **Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$**  (TNF- $\alpha$ ) ist ein stark proinflammatorisch wirkendes Zytokin, dem eine wichtige Rolle in der Pathogenese des M. Crohn zukommt. TNF- $\alpha$ -exprimierende Zellen konnten in der Darmmukosa betroffener Patienten nachgewiesen werden. Ein chimärer, monoklonaler Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab) blockiert die TNF- $\alpha$ -Aktivität und modifiziert so die Krankheitsaktivität.

Bei erwachsenen Patienten mit therapierefraktärem M. Crohn konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie ein klinisches Ansprechen auf Infliximab in 81 % der Fälle erreicht werden. Eine längere **Remissionserhaltung** ließ sich mittels wiederholter Infliximabgabe demonstrieren. Bei fistelnder Erkrankung konnte nach Infliximabtherapie bei 68 % der Patienten nach 14 Tagen eine Reduktion der Anzahl sezernierender Fisteln um 50 % erreicht werden, verglichen mit 26 % bei Placebogabe. Eine wiederholte Gabe führte zur Verbesserung der Remissionserhaltung bei fistelnder Erkrankung.

Der erste mit Infliximab (IFX) behandelte Patient war ein 13-jähriges Mädchen mit schwerem, therapierefraktärem M. Crohn. Eine erste kontrollierte, multizentrische **Studie zur Dosisfindung** bei Kindern wurde im Jahre 1999 veröffentlicht: 24 Kinder mit einem schweren, therapierefraktären M. Crohn erhielten Steroide und eine einmalige Dosis Infliximab (5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG). Nach 4 Wochen zeigte sich eine Besserung des PCDAI-Wertes um  $\geq 10$  Punkte in 86 % (5 mg/kg KG) bzw. 57 % der Fälle (10 mg/kg KG). Eine Remission erreichten 14 % (5 mg/kg KG) bzw. 43 % (10 mg/kg KG) der Patienten. Nach 12 und 20 Wochen wurde eine Remission in 14 % (5 mg/kg KG; 33 % bei einer Dosis von 10 mg/kg KG) bzw. 50 % (5 mg/kg KG; 33 % bei einer Dosis von 10 mg/kg KG) erreicht. In der REACH-Studie wurden Kinder mit mittelschwerem und schwerem M. Crohn nach Induktionstherapie (5 mg/kg KG) zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Wochen in 2 Gruppen zur Remissionserhaltung mit unterschiedlichem Zeitintervall (8 bzw. 12 Wochen) aufgeteilt. Nach 10 Wochen zeigten 88 % ein Ansprechen auf die The-

rapie und 59 % waren in Remission. In der Woche 54 zeigten 33 von 52 Patienten (64 %) und 29 von 52 Patienten (56 %), die IFX im 8-Wochen-Abstand erhielten, ein klinisches Ansprechen oder waren in Remission im Gegensatz zu 33 % bzw. 24 % der Patienten, die IFX alle 12 Wochen erhielten.

Allgemein wird der primäre Einsatz von Infliximab bei Kindern kontrovers diskutiert, jedoch mehrheitlich nicht empfohlen. Konsens besteht darin, dass eine Therapie nur fortgeführt werden sollte, wenn der Patient nach den ersten 3 Gaben (im Rahmen der Induktion) ein klinisches Ansprechen zeigte.

Da es sich bei Infliximab um einen chimären Mausemensch-Antikörper handelt, kann es zur Entwicklung von humanen antichimären **Antikörpern** kommen. Bei Erwachsenen ließ sich dies bei 13 % der Patienten nachweisen. Folgen sind Infusionsreaktionen und Verlust der Wirkung des Medikaments bei weiteren Applikationen. Beim Eintreten eines Wirkungsverlustes besteht eine Möglichkeit in der Verkürzung des Dosisintervalls (zunächst 6-wöchig, nicht kürzer als alle 4 Wochen) oder einer Erhöhung der Einzeldosis auf 10 mg/kg KG oder der Therapieumsetzung auf Adalimumab. Antihistaminika und Steroide können als Prämedikation eingesetzt werden, um das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen zu reduzieren. Zur Induktionstherapie wird die Gabe zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Wochen empfohlen sowie zur Erhaltung die Infusion des Antikörpers im Abstand von 8 Wochen.

Eine vermehrte Rate von exazerbierter **Tuberkulose** während einer Infliximabtherapie wurde beobachtet, so dass eine entsprechende Abklärung vor Therapiebeginn durchgeführt werden muss. Ebenfalls sollte das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B vor Therapiebeginn abgeklärt werden, da es zu einer Reaktivierung kommen kann.

Das **Tumorrisiko** unter Anti-TNF-Therapie ist möglicherweise erhöht. Neben einer erhöhten Anzahl von Non-Hodgkin-Lymphomen ist insbesondere das Auftreten von seltenen hepatosplenischen T-Zell-Lymphomen (bisher insgesamt 17 Fälle unter Infliximab oder Adalimumab) insbesondere bei jüngeren Patienten zu erwähnen. Mit einer Ausnahme wurden alle Patienten in einer Kombinationstherapie mit Anti-TNF und Thiopurinen behandelt.

**Adalimumab** **Adalimumab**, das s.c. appliziert wird, ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler Immunglobulin-G<sub>1</sub>- (IgG<sub>1</sub>-)Antikörper, der sich spezifisch gegen TNF- $\alpha$  richtet. Damit ist Adalimumab nach Infliximab ein weiteres Biologikum, das zur Therapie des M. Crohn eingesetzt werden kann. Adalimumab wird mittels rekombinanter DNA-Technik hergestellt und ist im Gegensatz zum chimären Antikörper Infliximab ein rein humaner Antikörper. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CLASSIC I) erzielte Adalimumab bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Krankheitsaktivität ohne Anti-TNF-Vorbehandlung nach 4 Wochen dosisabhängig eine Remissionsrate von 18–36 % gegenüber 12 % in der Placebogruppe. In der multizentrischen RESEAT-Studie (Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy) zeigte sich ein therapeutisches

Ansprechen in 70 % der Fälle und eine steroidfreie Remission in 42 % zum Zeitpunkt 12 Monate nach Beginn der Adalimumabtherapie. In dieser Studie hatten 95 % der Patienten zuvor eine Therapie mit Infliximab erhalten.

**Natalizumab** Natalizumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG<sub>4</sub>-Antikörper gegen  $\alpha_4$ -Integrin, der die Emigration von aktivierten Lymphozyten und Monozyten aus den Gefäßen in das Gewebe blockiert. Zwei placebokontrollierte Studien bei Patienten mit aktivem M. Crohn zeigten eine signifikante Wirkung, während dies in einer dritten Studie nicht bestätigt werden konnte. In einer pädiatrischen Studie zeigte sich nach 10 Wochen bei 31 Jugendlichen mit therapierefraktärem M. Crohn und einer Dosis von 3 mg/kg KG zu den Zeitpunkten 0, 4 und 8 Wochen ein klinisches Ansprechen in 55 % und das Erreichen einer Remission in 29 % der Fälle.

#### ■ ■ Experimentelle Therapien

**Probiotika** Probiotika enthalten lebende Mikroorganismen, die nach oraler Aufnahme positive gesundheitliche Effekte erzielen können. Neben Laktobazillen und Bifidobakterien können auch Hefen und gewisse apathogene Escherichia-coli-Bakterien (E. coli Nissle) probiotisch aktiv sein. Bei erwachsenen Patienten zeigte eine Behandlung mit Probiotika im Vergleich zu Mesalazin einen bescheidenen Effekt. In einer pädiatrischen Pilotstudie ergab sich bei 4 Kindern mit einem leicht bis moderat aktiven M. Crohn, die über 6 Monate täglich mit Lactobacillus GG behandelt wurden, eine Verbesserung des PCDAI-Wertes.

**Trichuris suis ova** Für die Therapie mit Trichuris suis ova, den Eiern des Schweinepeitschenwurms (ein Parasit aus dem Stamm der Fadenwürmer) gibt es bisher wenig Evidenz und die Resultate einer aktuell durchgeführten grösseren Studie bei Erwachsene bleiben zunächst abzuwarten. Unerwünschte Nebenwirkungen waren bei den bisher behandelten Patienten selten und das Risiko einer Migration der Larven in andere Organe scheint nicht zu bestehen.

**Thalidomid** Nach dem Erfolg des Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpers Infliximab folgten Studien mit Thalidomid, welches die TNF- $\alpha$ -Produktion über eine intrazelluläre Blockade inhibiert. Neben der Anti-TNF- $\alpha$ -Wirkung kommt es zu einer Hemmung der Aktivität neutrophiler Granulozyten sowie zu einer anti-angiogenetischen Wirkung. Zwei kleinere Studien bei Erwachsenen sowie eine Studie bei Kindern zeigten Hinweise auf eine klinische Besserung während der Therapie mit Thalidomid. Als relativ häufige Nebenwirkung dieser teratogenen Substanz kann eine periphere Neuropathie auftreten.

**CDP571** Der humanisierte Anti-TNF- $\alpha$ -IgG-Antikörper CDP571 zeigte gegenüber Placebo in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie nach einmaliger Gabe eine klinisch signifikante Verbesserung des CDAI-Wertes. Durch seine möglicherweise fehlende Komplementbindungsfähigkeit und die fehlende antikörperspezifische Zytotoxizität ist die Wirksamkeit im Vergleich zu Infliximab weniger gut. In einer größeren,

multizentrischen Studie konnte nach 28 Wochen keine statistisch signifikante Wirkung von CDP571 nachgewiesen werden.

**ISIS-2302** Das erste Antisense-Oligonukleotid ISIS-2302 für die Therapie des M. Crohn interferiert mit der Translation des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1) und damit mit der Einwanderung von Monozyten und Granulozyten in entzündetes Gewebe. In einer kleinen placebokontrollierten Studie konnte nach 4 Wochen bei steroidresistenten Patienten bei 47 % der Verumgruppe im Vergleich zu 20 % in der Placebogruppe eine Verbesserung beobachtet werden, was sich in anderen Studien jedoch nicht bestätigen ließ.

#### ■ Ernährungstherapie

Die enterale Ernährung wurde primär mit dem Ziel eingesetzt, die Malnutrition zu behandeln. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sie bei Patienten mit M. Crohn eine **Remission** induzieren kann. Die enterale Ernährung muss wegen Akzeptanzproblemen jedoch häufig über eine nasogastrische Sonde appliziert werden, weshalb die Compliance oft schlecht ist. Die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) zur enteralen Ernährung bei M Crohn wird aufgrund des Risikos einer Reaktivierung im oberen Gastrointestinaltrakt kontrovers diskutiert. Mehrere Fallberichte konnten bisher hingegen kein erhöhtes Komplikationsrisiko bestätigen. Eine Metaanalyse konnte keinen Vorteil einer Elementardiät auf Aminosäurebasis gegenüber einer polymeren Diät nachweisen. Die Wirkungsweise der Ernährungstherapie ist nicht bekannt.

Die ausschließliche enterale Ernährung wird zunächst über 4–8 Wochen durchgeführt, woraufhin die schrittweise Einführung weiterer Nährstoffe erfolgt. Eine retrospektive Untersuchung bei Kindern zeigte einen signifikanten Vorteil bezüglich des Remissionserhalts bei fortgesetzter und zusätzlich nächtlicher enteraler Ernährung. In mehreren Metaanalysen bei erwachsenen Patienten zeigte sich jedoch, dass die enterale Ernährung der Steroidtherapie unterlegen ist (Remissionsrate von 60 % gegenüber 80 %). Eine weitere Metaanalyse von 5 randomisierten kontrollierten pädiatrischen Studien zeigte bei guter Compliance für beide Therapieformen keinen Unterschied bezüglich der Erzielung einer Remission.

Eine parenterale Ernährung ist meist nur perioperativ, bei sehr schwerer Entzündung oder bei Darmobstruktionen notwendig. Eine Verbesserung des Ernährungsstatus konnte nachgewiesen werden. Nach Resektion großer Dünndarmanteile kann eine heimparenterale Ernährung notwendig werden.

#### ■ Chirurgische Therapie

➤ Während die Colitis ulcerosa mit der chirurgischen Behandlung geheilt werden kann, besteht beim M. Crohn auch nach erfolgreicher chirurgischer Therapie das Risiko eines Rezidivs.

Eine chirurgische Therapie ist bei **Komplikationen** wie Fisteln, Abszessen und Strikturen sowie bei ausgeprägter Wachstumshemmung und beim Auftreten von Neoplasien indiziert.

Abszesse müssen ausreichend drainiert werden. Dies kann Inzisionen und die Einlage von Fadendrainagen beinhalten. Bei kurzstreckigen Stenosen hat sich als organerhaltende Operationsmethode die Strikturoplastik bewährt: Die Striktur wird längs inzidiert, quer vernäht und damit geweitet. Die postoperative Komplikationsrate der chirurgischen Interventionen (Restenose, Fistelung und Bauchwandabszesse) beträgt etwa 20 %.

### ■ Verlauf und Prognose

Die Mortalität von Patienten mit M. Crohn ist im Vergleich mit der Normalbevölkerung erhöht (standardisierte Mortalitätsratio: 1,51). Sie ist von einer frühzeitigen Diagnose und Therapie der krankheitsassoziierten **Komplikationen** abhängig. Die Mortalität in der pädiatrischen Population ist gering. Patienten mit einer Crohn-Kolitis haben möglicherweise ein ähnlich hohes Risiko, ein **kolorektales Karzinom** zu entwickeln, wie Patienten mit Colitis ulcerosa. Das Risiko eines kolorektalen Tumors betrug in einer Studie nach einer Krankheitsdauer von 20 Jahren 8 %.

Daten von erwachsenen Patienten zeigen, dass nach einem Krankheitsverlauf von 20 Jahren bei etwa 75 % der Patienten mindestens ein chirurgischer Eingriff erfolgt ist. Bei pädiatrischen Patienten liegt die **Operationsrate** bei 30–46 %. In Abhängigkeit vom Therapieregime der jeweiligen Studie reicht die Häufigkeit einer chirurgischen Intervention innerhalb der ersten 3 Jahre ab Diagnosestellung von 20 % bis 45 %. Allgemein liegt die **Rezidivrate** je nach Studie (unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten) und Definition (klinisches Rezidiv, Aktivitätsindex, endoskopische Diagnosestellung) zwischen 28 und 86 %.

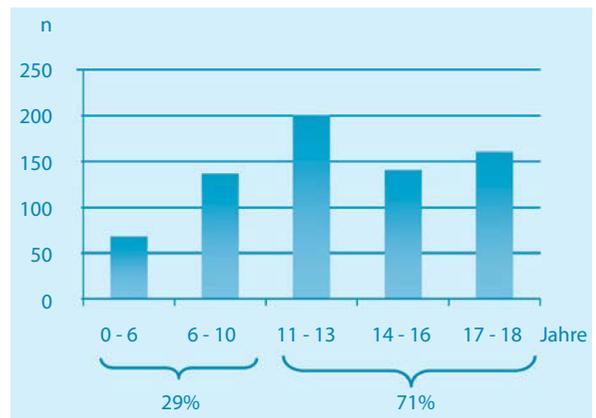
## 11.2 Colitis ulcerosa

### R. Behrens

Gegenüber dem M. Crohn weist die Colitis ulcerosa einige Unterschiede auf. Die Prävalenz liegt deutlich unter der des M. Crohn. Das Befallsmuster ist fast ausschließlich auf das Kolon beschränkt. Somit ist durch eine Kolektomie die Erkrankung theoretisch kurabel. Diese Aussage wird allerdings eingeschränkt durch die mit zunehmendem postoperativem Verlauf häufiger werdende und oft nicht gut behandelbare Pouchitis. Das Karzinomrisiko ist gegenüber der gesunden Bevölkerung erheblich erhöht, obwohl dies durch die moderne Therapie möglicherweise in Frage zu stellen ist. Das gleichzeitige Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis ist dagegen als zusätzlicher Risikofaktor für die Malignomentwicklung gesichert.

### ■ Epidemiologie

Die Daten zu Prävalenz und Inzidenz sind schwierig zu interpretieren, da teilweise unterschiedliche Altersgruppen analysiert werden und Kinder unter 5 Jahren oft unberücksichtigt bleiben, obwohl diese Altersgruppe immerhin 10 % aller Patienten ausmacht (Register der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung CEDATA-



■ **Abb. 11.5** Erkrankungsalter von Colitis-ulcerosa-Patienten bei Diagnose (CEDATA-GPGE,  $n = 704$ )

GPGE, ■ **Abb. 11.5**). Während der M. Crohn an Häufigkeit zunimmt, bleiben die Zahlen für Colitis ulcerosa verhältnismäßig konstant (Auvin et al. 2005; Castro et al. 2008; Malaty et al. 2010).

So liegt die **Prävalenz** (Bevölkerungsanteil mit einer bestimmten Krankheit pro 100.000 Einwohner) für pädiatrische Patienten mit Colitis ulcerosa in den USA bei  $28/10^5$  (Kappelmann et al. 2007), die **Inzidenz** (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr) zwischen 0,8 in Nord-Frankreich und 4,2 in Kanada (Kaguthasan et al. 2003; Vernier-Massouille et al. 2008; Benchimol et al. 2009; van der Zaag-Loonen et al. 2004a). Das Nord-Süd-Gefälle hinsichtlich der Inzidenz ist dagegen in Europa und Nordamerika unverändert (Ruemmele 2010). Demnach liegt die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa in Deutschland bei ca. 4500.

Grundsätzlich sind derartige epidemiologische Angaben allerdings zu hinterfragen, da Erkrankungen auch bei nicht allzu häufigem Auftreten differenzialdiagnostisch bedacht werden sollten. Gerade bei chronischem Verlauf besteht das Risiko bleibender Schäden, so dass diese Erkrankungen möglichst frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden sollten.

Die **Geschlechterverteilung** ist ausgewogen (Langholz et al. 1997; CEDATA-GPGE,  $n = 560$  CU-Patienten).

Das Verhältnis M. Crohn zu Colitis ulcerosa beträgt durchschnittlich ca. 2 : 1 (Escher 2006; Sawczenko et al. 2001), wobei der Shift zugunsten des M. Crohn erst ab dem Schulalter eintritt und im Pubertätsalter fast 3 : 1 beträgt ( $n = 2273$ , CEDATA-GPGE).

### ■ Erkrankungsalter

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 11 und 12 Jahren (CEDATA-GPGE mit 560 Colitis-ulcerosa-Patienten: ■ **Abb. 11.5**). 29 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung jünger als 10 Jahre, 12 % jünger als 6 Jahre. Vergleichbare Daten stammen aus Dänemark und Großbritannien/Irland (Langholz et al. 1997; Sawczenko et al. 2001). Ein geringes Erkrankungsalter bedeutet jedoch überraschenderweise keine ungünstigere Prognose (Langholz et al. 1997).

■ **Tab. 11.4** Extraintestinale Manifestationen der Colitis ulcerosa (Dotson et al. 2010)

Manifestationen	Häufigkeit (%)
Arthralgien	15
Aphthöse Stomatitis	3
Primäre sklerosierende Cholangitis	3
Arthritis	2
Hepatitis	1,4
Pankreatitis	1,4
Uveitis/Iridocyclitis	<1
Erythema nodosum	<1

### ■ ■ Familiarität

Das Risiko bei Erkrankung eines Familienmitgliedes, dass ein weiterer Verwandter ebenfalls eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung entwickelt, liegt bei Colitis-ulcerosa-Patienten bis zu 10-mal höher als in der Normalpopulation (Newby et al. 2008; Orholm et al. 1991).

Bei homozygoten Zwillingen beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass auch der zunächst nicht betroffene Zwillings erkrankt, 50 % (Ruemmele 2010).

Während für M. Crohn die homozygote Mutation des *NOD2/CARD15-Gens* schon länger bekannt und mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert ist (Ruemmele 2010), wurden inzwischen auch für Colitis ulcerosa Kandidatengene gefunden, deren Bedeutung jedoch noch zu klären ist (Cuthbert et al. 2002; Cho 2004).

### ■ Klinisches Bild

#### ■ ■ Gastrointestinale Symptomatik

Während sich die Symptomatik beim M. Crohn sehr unterschiedlich darstellen kann, ist sie bei der Colitis ulcerosa erheblich monomorpher: Nahezu 90 % der Patienten klagen über meist blutige **Durchfälle** als Leitsymptom. Der rektale Blutabgang ist vermutlich auch der Grund dafür, dass eine Colitis ulcerosa deutlich früher diagnostiziert wird als ein M. Crohn (Biancone et al. 2008; Cho 2004; CEDATA-GPGE,  $n = 817$  Patienten).

**Bauchschmerzen** werden dagegen mit 67 % der Patienten nicht so häufig angegeben wie bei M. Crohn (CEDATA-GPGE). Sie sind meist im linken Unterbauch lokalisiert und treten in der Regel vor, während und nach der Defäkation auf (sog. Tenesmen). Ein Gewichtsverlust wird nur bei 39 % der Patienten beobachtet (CEDATA-GPGE). Fieber, perianale Läsionen (Marisken, Rhagaden, Abszesse, Fisteln), Gewichtsstillstand/-verlust, Wachstumsstörungen oder Pubertätsentwicklungsverzögerungen stellen eine Ausnahme dar und sind differenzialdiagnostisch eher ein Hinweis auf einen M. Crohn.



■ **Abb. 11.6** Erythema nodosum

### ■ ■ Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen können der intestinalen Symptomatik bisweilen um Jahre vorausgehen. Gegenüber dem M. Crohn treten sie mit 24 % aller Patienten etwas seltener auf, stellen sich aber grundsätzlich sehr ähnlich dar. In **Tab. 11.4** sind die Ergebnisse aus dem nordamerikanischen Register mit 281 Colitis-ulcerosa-Patienten wiedergegeben (Dotson et al. 2010). Nach Daten dieses Registers nehmen extraintestinale Manifestationen im Krankheitsverlauf offensichtlich deutlich zu (Jose et al. 2009).

Die Ätiologie der **Arthralgien** ist nicht geklärt. Wahrscheinlich liegt ihnen eine hyperergische Reaktion auf Fremdantigene zugrunde, die im Rahmen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung vermehrt aufgenommen werden. Bei der Arthritis werden eine periphere und eine axiale Form unterschieden (Befall vorwiegend von Knie-, Hüft-, Sprung-, Ellenbogen- und Handgelenken respektive Wirbelsäule und Ileosakralgelenken).

Dagegen handelt es sich beim **Erythema nodosum** um eine vaskulär bedingte extraintestinale Manifestation, die mit der Aktivität der Grunderkrankung korreliert (**Abb. 11.6**). Das **Pyoderma gangraenosum** ist sehr selten, ebenfalls vaskulär bedingt, äußerst schmerzhaft und schwer zu behandeln.

Eine **primär sklerosierende Cholangitis** (PSC) tritt auch bei pädiatrischen Patienten offensichtlich nicht so selten auf

wie bisher angenommen und kann der Manifestation einer Colitis ulcerosa ebenfalls vorausgehen. In einer relativ großen pädiatrischen Studie mit 32 PSC-Patienten waren 4 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einer Cholangitis jünger als 2 Jahre (Wilschanski et al. 1995). Symptome und Befunde sind Müdigkeit, Anorexie, erhöhte Werte für Transaminasen,  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT), Immunglobulin G (IgG),  $\gamma$ -Globulin und positive antinukleäre zytoplasmatische Antikörper (ANCA). Verlauf und Schweregrad der PSC korrelieren nicht mit der Aktivität der Colitis ulcerosa.

Unter den Patienten mit **Leberbeteiligung** zeigen 35 % ein sog. **Overlap-Syndrom** (PSC mit Autoimmunhepatitis, aktuellere Bezeichnung: autoimmune sklerosierende Cholangitis, ASC).

Eine **Pankreatitis** kann durch die Therapie, aber auch durch die Colitis ulcerosa selbst verursacht werden (Jose et al. 2009).

Extraintestinale Manifestationen im orofazialen und perianalen Bereich kommen bei der Colitis ulcerosa in der Regel nicht vor.

### ■ Psychosoziale Aspekte

Während früher angenommen wurde, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen seien durch psychosoziale Phänomene ausgelöst, ist mittlerweile nachgewiesen, dass sich die Persönlichkeitsstruktur vor Erkrankungsbeginn und die psychosoziale Entwicklung in Kindheit und Jugend nicht von derjenigen gesunder Kontrollpersonen unterscheiden (Biancone et al. 2008; Engstrom 1999; Gold et al. 2000; Moody et al. 1999; van der Zaag et al. 2004b).

Dagegen ist unstrittig, dass nach Ausbruch einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung eine psychosoziale Instabilität den Verlauf verschlechtern und umgekehrt eine stabile Persönlichkeit den Verlauf günstig beeinflussen kann. Schließlich ist nachvollziehbar, dass mit dieser Diagnose ein **Verarbeitungsprozess** erforderlich wird, der häufig nur mit psychotherapeutischer Hilfe erfolgreich sein kann. In dieses Konzept ist die ganze Familie einzubeziehen, da alle Familienmitglieder, insbesondere Eltern und Geschwister, entsprechend ihrer Rolle betroffen sein können.

Vorrangige Auffälligkeiten bestehen in einer **existenziellen Verunsicherung** des Patienten selbst, der vor allem als jugendlicher sein Rollenverständnis nicht mehr aufrechterhalten zu können glaubt. Für die Eltern bricht häufig ein Lebensplan zusammen. Geschwister können durch die Konzentration der Familie auf den Patienten ambivalent mit Aggression oder Rückzug reagieren.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer **psychosozialer Konfliktpunkte**, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, die aber in einer fachspezifischen Beratung aufgedeckt und behandelt werden müssen.

### ■ Diagnostik

Die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen wurden durch die IBD Working Group der ESPGHAN mit den sog. Porto-Kriterien neu definiert (Escher et al. 2005).

### ■ Anamnese und körperliche Untersuchung

Etwa 10–15 % aller pädiatrischen Patienten unter 16 Jahren in Deutschland klagen über chronische Bauchschmerzen, die in der großen Mehrzahl jedoch funktioneller Natur sind. In diesem Kollektiv von etwa 1.500.000 Kindern und Jugendlichen müssen diejenigen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erkannt werden. Als **Warnhinweise** gelten vor allem folgende Symptome, die leicht zu erfragen bzw. zu untersuchen sind und Anlass für eine weiterführende Diagnostik sein sollten:

- Chronizität der Durchfälle/Symptome (über 4 Wochen anhaltend oder öfter als 2-mal in 6 Monaten),
- Zunahme und umschriebene Lokalisation der Bauchschmerzen (vor allem in Form von Tenesmen),
- Durchfälle mit/ohne rektalem Blutabgang,
- Leistungsknick, eingeschränkte Aktivität,
- Gewichtsverlust oder -stillstand,
- Wachstums- und/oder Pubertätsentwicklungsverzögerung,
- extraintestinale Manifestationen,
- erhöhte Entzündungsparameter,
- Anämie.

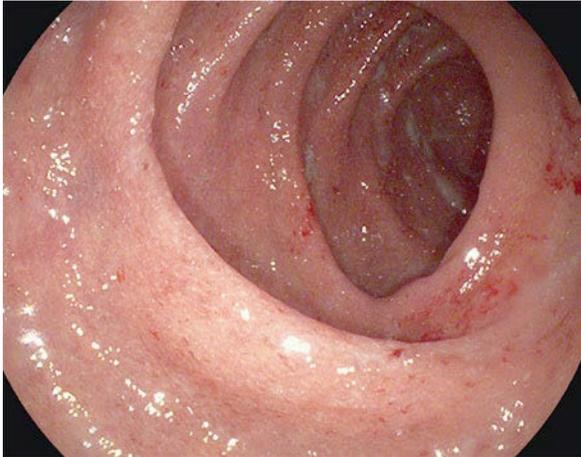
Bei der körperlichen Untersuchung lassen sich wesentlich seltener als bei Patienten mit M. Crohn Auffälligkeiten feststellen. Am ehesten finden sich Blässe und eine tastbare, oft auch schmerzhaft Resistent im linken Unterbauch. Extraintestinale oder perineale Befunde sind zu beachten.

### ■ Laborwerte

Laborchemisch sind die Entzündungsparameter meist nur leicht bis mittelgradig erhöht oder können sogar gänzlich normal ausfallen. Die **Laboruntersuchungen** sollten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), großes Blutbild, Aspartataminotransferase (ASAT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT),  $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase (AP), Lipase, Gesamteiweiß, Albumin, Kreatinin, Harnstoff und einen Urinstatus umfassen. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass zumindest einer der Parameter bei Colitis-ulcerosa-Patienten pathologisch ausfiel (Beattie et al. 1995).

Eine bakterielle Ursache der Durchfälle sollte vor invasiver Diagnostik durch **Stuhlkulturen** ausgeschlossen werden.

Durch die Bestimmung **fäkaler Entzündungsmarker** im Stuhl (vorwiegend Calprotectin oder Laktoferrin) kann mit hohem Vorhersagewert zwischen einer entzündlichen und einer nichtentzündlichen Genese der Symptomatik unterschieden werden (Fagerberg et al. 2007; Joishy et al. 2009; Walker et al. 2007). Calprotectin gehört zu den S100-Proteinen. Beide Marker stammen aus aktivierten Granulozyten. Der üblicherweise verwandte Cut-off-Wert liegt bei 50  $\mu\text{g/g}$  Stuhl für Calprotectin und 4–7,5  $\mu\text{g/g}$  Stuhl für Laktoferrin. Calprotectin scheint in seiner Sensitivität dem Laktoferrin etwas überlegen zu sein (Joishy et al. 2009). Beide Marker sind ebenfalls geeignet, den Krankheitsverlauf zu beurteilen und Rezidive bereits vor deren klinischer Manifestation zu erkennen (Ho et al. 2009).



■ **Abb. 11.7** Floride Colitis ulcerosa

Weitere Parameter wie Orosomukoid, Antikörper (p-ANCA, ASCA) und viele andere mehr sind aufgrund großer Überschneidungen, unzureichender Spezifität oder Sensitivität ohne weiterführende Bedeutung.

#### ■ ■ **Bildgebung**

Letztlich ist für die Diagnosestellung die Bildgebung (Ultraschall, Endoskopie, Histologie) entscheidend.

Die **sonographische Untersuchung** kann durch den Nachweis verdickter Darmwände den Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung erhärten, naturgemäß allerdings nicht beweisen. Mittels Farbdopplersonographie lässt sich bei starker Entzündungsaktivität eine Hyperperfusion der Dickdarmwand, die typischerweise beim M. Crohn nachweisbar ist, erkennen. Die Begrenzung der Entzündung bei Colitis ulcerosa auf die Schleimhaut schränkt allerdings die Bedeutung der Sonographie gegenüber der bei M. Crohn ein.

Die **Endoskopie** ist das diagnostische Verfahren der Wahl. Obligatorisch ist eine Ileokoloskopie mit Entnahme von Biopsien. Zur Abgrenzung gegenüber einem M. Crohn empfiehlt es sich, die Analgesiedierung bzw. Narkose auszunutzen und gleichzeitig eine Ösophagogastroduodenoskopie durchzuführen.

#### ➤ **Der Befall des oberen Gastrointestinaltrakts schließt eine Colitis ulcerosa aus.**

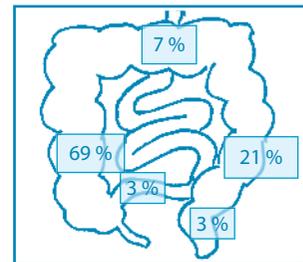
Das endoskopische Bild zeigt besonders bei jungen Patienten nicht so sehr die namengebenden Ulzera, sondern vielmehr eine kontinuierliche Rötung der Schleimhaut mit Aufhebung der Gefäßzeichnung und deutlicher Kontaktvulnerabilität. Erst später finden sich Ulzera, Haustrenverlust, Pseudopolypen und Wandstarre. Beispiele sind in ■ **Abb. 11.7** und ■ **Abb. 11.8** dargestellt.

Die **radiologische Diagnostik** hat heutzutage in der Diagnostik einer Colitis ulcerosa keinen Stellenwert mehr. Dies



■ **Abb. 11.8** Hochfloride Colitis ulcerosa

- Subtotale Pankolitis 76 %
- Linksseitenkolitis 21%
- Distale Kolitis 3 %
- Backwash-Ileitis 3 %



■ **Abb. 11.9** Lokalisation bei Colitis ulcerosa (CEDATA-GPGE, n = 653 Patienten, in %)

liegt zum einen daran, dass auch Säuglinge und Kleinkinder problemlos endoskopiert werden können, und zum anderen daran, dass Stenosen, die ein für das Endoskop unüberwindliches Hindernis darstellen können, bei der Colitis ulcerosa kaum vorkommen. Allerdings ist bei nicht eindeutiger Abgrenzung zum M. Crohn ein MR-Enteroklysmasyndrom indiziert. Veränderungen im Dünndarm würden dann zur Diagnose M. Crohn führen.

Die Szintigraphie hat in der Diagnostik der Colitis ulcerosa keine Bedeutung.

#### ■ ■ **Diagnostische Latenz**

Aufgrund der alarmierenden Symptomatik (blutiger Durchfall) ist die **diagnostische Latenz** (die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung) deutlich kürzer als beim M. Crohn. Sie beträgt bei über 800 Colitis-ulcerosa-Patienten durchschnittlich 3 Monate gegenüber 6 Monate bei M. Crohn (CEDATA-GPGE).

■ Tab. 11.5 Evidenzgrade

Evidenzgrad	Typ der Evidenz
Ia	Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien oder deren Metaanalyse
Ib	Einzelne randomisierte, kontrollierte Studie
IIa	Gut geplante, nichtrandomisierte, kontrollierte Studie
IIb	Gut geplante, experimentelle Studie
III	Gut geplante, nichtexperimentelle Studie, Vergleichs-, Korrelations- oder Fall-Kontroll-Studie
IV	Nicht-evidenzbasierte Expertenmeinung oder Konsensuskonferenz

### ■ ■ Befallsmuster

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten ist der **Befall** ausgeprägter. Während die meisten erwachsenen Patienten eine distale oder Linksseitenkolitis aufweisen, beträgt der Anteil bei 653 pädiatrischen Colitis-ulcerosa-Patienten lediglich 24 % (CEDATA-GPGE). Darüber hinaus fand sich in 69 % der Fälle eine totale und in weiteren 7 % eine subtotale, bis zur rechten Flexur reichende Colitis ulcerosa (■ Abb. 11.9). Bei 3 % der Patienten lag eine Backwash-Ileitis im terminalen Ileum vor.

Diese, von Erfahrungen bei erwachsenen Patienten abweichenden Befunde, haben therapeutische und möglicherweise auch prognostische Konsequenzen. Eine alleinige topische Behandlung kommt viel seltener infrage. Das Entartungsrisiko aufgrund des ausgedehnten Kolonbefalls ist möglicherweise erhöht (► Abschn. Karzinomrisiko und Tumorprävention).

### ■ ■ Differenzialdiagnostik

In der Differenzialdiagnostik der Colitis ulcerosa sind neben dem M. Crohn vor allem infektiöse Kolitiserkrankungen (*Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, insbesondere nach antibiotischer Behandlung, Salmonellen, Shigellen, Amöben, Zytomegalievirus und *Cryptosporidium*, insbesondere bei immunkomprimierten Patienten, und andere) auszuschließen. Unter Umständen kann auch ein hämolytisch-urämisches Syndrom (*E. coli* 0157:H7), eine Schönlein-Henoch-Purpura, ein M. Behçet und bei jüngeren Patienten eine allergische Kolitis oder Enterokolitis (bei M. Hirschsprung) oder ein angeborener Immundefekt differenzialdiagnostisch in Frage kommen.

### ■ Therapie

Die Therapie erfolgt in enger Anlehnung an Studienergebnisse bei erwachsenen Patienten, da pädiatrische evidenzbasierte Therapiestudien nur vereinzelt vorliegen (so stammen weniger als 5 % aller Zitate in der aktuellen Colitis-ulcerosa-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [DGVS] von 2009 aus pädiatrischen Quellen). Die Dosierung wird dem aktuellen Körpergewicht, bei Methotrexat der Körperoberfläche angepasst. Als Maximaldosierung gilt die Empfehlung für erwachsene Patienten. Die Evidenzgrade sind in ■ Tab. 11.5 aufgeführt.

### ■ ■ Allgemeine Grundlagen der Therapie

**Ziele** der Therapie sind:

- Beschwerdefreiheit (Remission),
- Vermeidung von Nebenwirkungen,
- Vermeidung von Übertherapie,
- alterskonforme Entwicklung,
- Eigenständigkeit des Patienten.

Bei der Beurteilung eines Therapieeffekts ist zu berücksichtigen, dass bei erwachsenen Patienten in etwa 30 % der Fälle bereits spontan eine Remission auftritt, somit ein Benefit signifikant höher ausfallen muss. Ein heute wieder heftig diskutiertes Thema ist die endoskopisch-histologische Remission („mucosal healing“). Sie wird gerade bei Einsatz der TNF- $\alpha$ -Blocker als Messparameter für den Therapieerfolg und mögliche Therapiebeendigung gefordert.

Für die meisten zur Anwendung kommenden Medikamente sind deren Nebenwirkungen bekannt. Bei der Behandlung mit sog. Biologika kamen zusätzliche Nebenwirkungen in die Diskussion. In diesem Zusammenhang wurde auch für Azathioprin das Spektrum der unerwünschten Effekte neu bewertet (s. unten).

Neben der Remission besteht ein weiteres Ziel in der alterssprechenden somatischen und psychosozialen **Entwicklung**. Dies beinhaltet eine reguläre Integration in die Gruppe der Altersgenossen ebenso wie eine ungestörte Schul- und Berufsausbildung. Besondere Bedeutung besitzt die Autonomisierung der Patienten, die beispielsweise durch Überprotektion erheblich beeinträchtigt sein kann. Schließlich ist es für den weiteren Krankheitsverlauf jenseits des Adoleszentenalters essenziell, dass der Patient bis dahin gelernt hat, seine Erkrankung zu akzeptieren und aufgeklärt und verantwortungsbewusst mit ihr umzugehen.

Bei der **Therapie** müssen Befallsmuster und Krankheitsaktivität berücksichtigt werden. So kann bei einer subtotalen oder totalen Kolitis (trifft auf 76 % der pädiatrischen Colitis-ulcerosa-Patienten zu) eine ausschließlich topische Therapie nicht erfolgversprechend sein.

Darüber hinaus wurde mittlerweile nachgewiesen, was seit Langem vermutet wurde: Die **Krankheitsaktivität** ist bei pädiatrischen Patienten deutlich höher als bei erwachsenen (Griffiths 2004; Newby et al. 2008; Ruemmele 2010). Beispielsweise waren Aktivitätszunahme im Lauf der ersten

■ **Tab. 11.6** Pädiatrischer Colitis-ulcerosa-Aktivitätsindex (Turner et al. 2007)

Kriterium	Punktwert
<b>1. Bauchschmerzen</b>	
Keine	0
Leichte	5
Starke	10
<b>2. Rektaler Blutabgang</b>	
Nein	0
Geringe Menge bei weniger als der Hälfte der Darmentleerungen	10
Geringe Menge, aber bei mehr als der Hälfte der Darmentleerungen	20
Große, mehr als 50 % der Stuhlmenge ausmachende Menge	30
<b>3. Überwiegende Stuhlkonsistenz</b>	
Geformt	0
Teilweise geformt	5
Durchfall	10
<b>4. Anzahl der Entleerungen pro 24 h</b>	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
<b>5. Nächtliche Entleerung</b>	
Nein	0
Ja	10
<b>6. Alltagsaktivität</b>	
Keine Einschränkungen	0
Gelegentliche Einschränkungen	5
Deutliche Einschränkungen	10
Beurteilung: Remission: <10 Punkte, schwerer Schub: >65.	

Krankheitsjahre, Bedarf einer immunsuppressiven Therapie und Operationsnotwendigkeit signifikant höher als bei erwachsenen Patienten. Dagegen konnte in einer norwegischen Kohortenstudie über 5 Jahre (IBSEN-Studie) bei 41 % der 454 erwachsenen Patienten unabhängig vom Befallsmuster die Therapie beendet werden (Henriksen et al. 2006). Aus diesem Grund wird beispielsweise eine ausschließliche Therapie mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) meist nicht zu einer Remission führen, da diese nur bei geringer Krankheitsaktivität effektiv ist (s. unten).

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt in aller Regel klinisch (Allgemeinzustand, Frequenz und Art der Defäkationen, Blutbeimengungen, Bauchschmerzen, Laborbefunde, Sonographie), für Studienzwecke nach dem Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI, ■ Tab. 11.6) (Turner et al. 2007).

Das medikamentöse therapeutische Armentarium besteht im Wesentlichen aus 5-ASA, Glukokortikosteroiden, Immunsuppressiva und sog. Biologika (■ Tab. 11.7). Sie kommen einzeln oder in verschiedenen Kombinationen zur Anwendung. Für die gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden und 5-ASA / Sulfalazin (SASP) wurde allerdings kein zusätzlicher Vorteil nachgewiesen, so dass bei einer Steroidtherapie häufig auf 5-ASA / SASP verzichtet werden kann (Biancone et al. 2008). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass laut einer Umfrage pädiatrische CED-Patienten vor allem unter der Notwendigkeit litten, permanent Medikamente einnehmen zu müssen. Dies sollte ein weiterer Anlass sein, jedwede Therapie tatsächlich auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren.

Mittlerweile hat die seit vielen Jahren geübte Praxis einer individualisierten Therapie auch in die verschiedenen Leitlinien für erwachsene Patienten Einzug gefunden, nachdem sich gezeigt hat, dass sie einer standardisierten Behandlung überlegen ist (Biancone et al. 2008; Dignass et al. 2011; Sandborn et al. 1999; Turner et al. 2011).

Grundsätzlich wird in den meisten Leitlinien unterschieden in Therapie der 1., 2. oder 3. Wahl („first line, second line and third line treatment“). Diese Gliederung wird auch im Folgenden durchgeführt. An den allgemeinen Teil schließen sich dann die Therapieempfehlungen zu speziellen Fragestellungen an (akuter Schub, Remissionserhalt usw.).

### ■ ■ Systemische Therapie

Eine Übersicht der infrage kommenden Medikamente gibt ■ Tab. 11.7.

**5-Aminosalicylsäure 5-ASA und Sulfasalazin (SASP)** besitzen eine vergleichbare, mäßig antientzündliche Wirkung. Da SASP häufiger zu unerwünschten Wirkungen führt, werden meist andere 5-ASA-Präparate, vorwiegend Mesalazin, eingesetzt. Mesalazin hat darüber hinaus den Vorteil der einmaligen Applikation pro Tag, wodurch die Compliance sicher gefördert wird (Kruis et al. 2009; Lichtenstein et al. 2008; Sandborn et al. 2007; van Bodegraven u. Mulder 2006). Bei unkomplizierter Vorbehandlung mit SASP besteht allerdings keine Notwendigkeit, die Therapie umzustellen. Die Dosierung beträgt für 5-ASA 50–60 mg / kg KG / Tag, max. 4,5 g / Tag, für SASP die Hälfte. Hiervon weicht eine einzelne Empfehlung ab, die für SASP 100 mg / kg KG / Tag, maximal 6 g / Tag angibt (Biancone et al. 2008). Es ist allerdings zu beachten, dass nicht nur die Wirkung, sondern auch das Auftreten von Nebenwirkungen unter SASP dosisabhängig sind.

Beide Präparatgruppen eignen sich besonders für die Behandlung des leichten und mittelschweren Krankheitsverlaufs. Für SASP besteht eine zusätzliche Therapieindikation bei Ar-

Tab. 11.7 Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa

Substanzklasse	Wirkstoffe	Galenik	Wirkung/Wirkungsort
5-Aminosalicylsäure (5-ASA)	Mesalazin	Verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs durch spezielle Verfahren Anwendung p.o.	Direkte mukosale Wirkung. Galenikabhängige Freisetzung des Wirkstoffs in unterschiedlichen Darmabschnitten
	Sulfasalazin		
	Dipentum		
	Balsalazid		
Glukokortikoide	Prednisolon/Prednison	p.o. oder i.v.	Systemische Wirkung
	Budesonid	Magensaftresistentes Granulat	Lokale Wirkung mit hohem First-pass-Effekt
Immunsuppressiva	Azathioprin/6-MP	p.o. oder i.v.	Systemische Wirkung
	Methotrexat	s.c., i.m., p.o.	
	Mycophenolat-Mofetil	p.o.	
	Ciclosporin A	p.o. oder i.v.	
	Tacrolimus	p.o. oder i.v.	
Antibiotika	Metronidazol	p.o. oder i.v.	Systemische Wirkung
	Ciprofloxazin		
Biologika	Infliximab	i.v.	Systemische Wirkung
	Adalimumab	s.c.	
Verschiedenes: – Probiotika – Schweinebandwurmeier – Lecithin – Leukozytenapherese			

thralgien oder Arthritiden (Biancone et al. 2008; Sandhu et al. 2010; Wilson et al. 2010).

**Glukokortikoide** Kortikosteroide kommen zur Anwendung, wenn mit 5-ASA/SASP keine Remission erreicht wird. Erfahrungsgemäß ist dies bei der Mehrzahl der Patienten erforderlich. Die Dosierung wird individuell festgelegt. Bei hoher Aktivität beträgt die Anfangsdosis 2 mg/kg KG/Tag für Prednison/Prednisolon bzw. 1–1,5 mg/kg KG/Tag für Methylprednisolon. Eine Dosis von über 60 mg/Tag hat sich nicht als überlegen erwiesen (Turner et al. 2011). Die Dosisreduktion richtet sich nach klinischen und laborchemischen Parametern. Für eine Aufteilung in 2 oder 3 über den Tag verteilte Gaben gibt es keine Evidenz, so dass aus Praktikabilitäts- und Compliance-Gründen die Gabe als Einzeldosis früh morgens erfolgen sollte.

Falls eine Dauertherapie mit Kortikosteroiden notwendig wird, ist eine Dosis von < 0,1 mg/kg KG/Tag anzustreben, da hierbei kaum noch mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist. Sollte dies nicht erreichbar sein, ist die Kombination mit Azathioprin zur Einsparung von Glukokortikosteroiden indiziert sowie die Gabe von Vitamin D<sub>3</sub> und Kalzium zur Vermeidung einer Osteopenie (Kirschner 1998; Mossop et al. 2008).

Die Wirksamkeit von Budesonidkapseln bei Colitis ulcerosa konnte aufgrund ihres topischen Effekts vorwiegend im Bereich des terminalen Ileums nicht nachgewiesen werden.

**Immunsuppressiva** Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind bei Patienten mit steroidabhängigem, chronisch-aktivem Verlauf indiziert, da sie zu einer Einsparung von Kortikosteroiden von 60 %, gelegentlich sogar von 100 % führen können (Markowitz et al. 2000). Der Effekt setzt jedoch erst nach 2–4(–6) Monaten ein. Die Dosis beträgt 2,5 mg/kg KG/Tag für Azathioprin, für 6-Mercaptopurin die Hälfte. Azathioprin kann in Einzelfällen auf 3 mg/kg KG/Tag erhöht werden. Voraussetzung ist eine normale Thiopurinmethyltransferaseaktivität. Dieses Schlüsselenzym im Abbau von Azathioprin liegt bei etwa 10 % der Bevölkerung in verminderter Aktivität vor. Dann ist die Dosis zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen zu halbieren oder zu dritteln (Murphy 2006). Für den Effekt der Therapie mit Azathioprin ist eine Neutropenie nicht erforderlich, wie dies früher angenommen wurde (Campbell u. Gosh 2001; Persley u. Present 2001).

Unerwünschte Wirkungen bestehen in erster Linie aus einer Pankreatitis, Fieber, Haarausfall oder einer Knochenmarkdepression (Kirschner 1998). Die in dieser Arbeit berichtete relativ hohe Rate an Nebenwirkungen kann aus eigener Erfahrung nicht nachvollzogen werden. Hiernach ist vor allem

die Pankreatitis mit einer Häufigkeit von ca. 5 % zu nennen. Diesbezüglich hat sich allerdings ein Paradigmenwechsel vollzogen: Die isolierte Erhöhung der Lipase ohne entsprechende Symptomatik oder morphologische Auffälligkeiten des Organs rechtfertigt nicht die Diagnose einer Pankreatitis. Ferner muss bedacht werden, dass die Grunderkrankung an sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis in sich birgt. Sollte sich jedoch die Kausalität zwischen Medikament und Pankreatitis bestätigen, bedeutet dies eine lebenslange Kontraindikation. Um unerwünschte Wirkungen frühzeitig zu erkennen, werden bei zunächst halber Dosis (für 2 Wochen) Blutbild und Lipaseaktivität engmaschig, später nur noch anlässlich der Routinevorstellungen kontrolliert.

Der Zusammenhang zwischen der Therapie mit Azathioprin und der Entstehung von Neoplasien wird aktuell noch kontrovers diskutiert (McGovern u. Jewell 2005; Murphy 2006). In einer sorgfältig durchgeführten Metaanalyse konnte kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Malignoms unter einer immunsuppressiven Therapie gefunden werden (Masunaga et al. 2007). Dies galt für Azathioprin/6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Methotrexat und für Colitis ulcerosa und M. Crohn an sich. Andere Autoren finden dagegen ein 3- bis 4-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms, wobei die Frage offen bleibt, ob dies Folge der Therapie oder der CED ist (Armstrong et al. 2010; Chucchiara et al. 2009). Trotz der diskrepanten Ergebnisse wird die Therapie mit Azathioprin jedoch übereinstimmend in sämtlichen Leitlinien empfohlen.

Die Indikation für **Ciclosporin (CSA)** besteht in der Überbrückung des Zeitraums zwischen Therapiebeginn mit Azathioprin und dem Einsetzen von dessen Wirksamkeit sowie bei schwerem, therapierefraktärem Verlauf (s. unten; Ramakrishna et al. 1996; Turner et al. 2011). Hiermit kann häufig eine notfallmäßige Kolektomie zugunsten eines elektiven Eingriffs vermieden werden (Socha 2006). Wegen der z. T. erheblichen Nebenwirkungen (bei pädiatrischen Patienten vorwiegend Hypertrichose, Gingivahyperplasie oder Gingivitis, die nicht selten zum Therapieabbruch führen, cave: Nephrotoxizität), sollte diese Therapie zeitlich begrenzt und nur dort durchgeführt werden, wo besondere Erfahrungen mit diesem Präparat bestehen. Die orale Therapie wird meist mit einer Dosis zwischen 4 und 5 mg/kg KG/Tag begonnen. Bei der i.v. Therapie hat sich eine Dosis von 2 mg/kg KG/Tag als ebenso wirksam herausgestellt wie eine Dosis von 4 mg, aber nebenwirkungsärmer. Der Vorteil einer Dauerinfusion über 24 h vs. einer 2-mal täglichen Gabe ist nicht belegt.

Bei akutem Schub ist ein monoklonaler Zielspiegel bis 300 ng/ml anzustreben und in der Remission zwischen 150 und 200 ng/ml zu halten (Turner et al. 2011). Dies entspricht der eigenen Erfahrung, nach der bei niedrigeren Konzentrationen kein Effekt festgestellt wurde. Tritt innerhalb von maximal 7 Tagen keine deutliche Besserung ein, ist eine chirurgische Therapie zu diskutieren. Nach Beendigung der Ciclosporintherapie kommt es meist rasch zu einem Rezidiv.

Für **Tacrolimus** existieren keine kontrollierten pädiatrischen Studien. In zwei retrospektiven und einer prospektiven randomisierten Studie mit erwachsenen, therapierefrak-

tären Patienten fand sich ein positiver Effekt, unabhängig, ob primär oral (0,1–0,2 mg/kg KG/Tag) oder i.v. (0,01–0,02 mg/kg KG/Tag) behandelt wurde (Baumgart et al. 2003; Fellermann et al. 2002; Ogata et al. 2006). Eine kleine pädiatrische Studie (allerdings mit methodischen Mängeln) fand ebenfalls einen positiven Effekt (Ziring et al. 2007).

In der jüngsten Konsensus-Mitteilung zu pädiatrischen Patienten wird ein Zielspiegel während der akuten Phase von 10–15 ng/ml empfohlen, bei Remission von 5–10 ng/ml (Turner et al. 2011). Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem von Ciclosporin mit allerdings etwas höherer Nephrotoxizität.

Auch bei **Mycophenolat-Mofetil (MMF)** handelt es sich wie bei Ciclosporin und Tacrolimus um ein Reservemedikament. Die Datenlage ist allerdings nicht ausreichend, um in Leitlinien Einzug halten zu können. MMF ist indiziert bei einer Unverträglichkeit gegen Azathioprin. In einer kleinen prospektiven Studie mit erwachsenen Patienten fand sich mit einer Dosis zwischen 2-mal 500 mg und 2-mal 2000 mg ein günstiger Effekt (Tan u. Lawrance 2009).

Für **Methotrexat (MTX)** ist bei pädiatrischen M.-Crohn-Patienten mit therapieresistentem Verlauf ein durchaus positiver Effekt dokumentiert. Für Colitis-ulcerosa-Patienten konnte dies allerdings nicht nachgewiesen werden, wie auch eigene Untersuchungen bestätigen. Somit erscheint es gerechtfertigt, dass MTX in aktuellen Leitlinien zur Therapie der Colitis ulcerosa nicht erwähnt wird.

**Biologika** Der Effekt von **Infliximab** ist für erwachsene Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa gut etabliert (Gisbert et al. 2006; Rutgeerts et al. 2005) und das Präparat zugelassen, für pädiatrische Patienten allerdings nur für M. Crohn. Für das Jahr 2012 wird die Zulassung auch für pädiatrische Colitis-ulcerosa-Patienten erwartet. In mehreren teils retrospektiven, teils prospektiven Studien ließ sich mittlerweile auch bei pädiatrischen Patienten mit therapieresistenter Colitis ulcerosa ein guter kurzfristiger Effekt nachweisen, der beispielsweise eine notfallmäßige Operation vermeiden half, sich aber langfristig nicht in gleichem Ausmaß aufrechterhalten ließ (Fanjiang et al. 2007; Mamula et al. 2004).

Die Dosierung beträgt 5 mg/kg KG pro Infusion. Das Therapieschema sieht nach der initialen Gabe eine Wiederholung nach 2 und weiteren 4 Wochen und im Anschluss daran alle 8 Wochen vor. Der Effekt ist zumindest bei erwachsenen Patienten mit chronischer Krankheitsaktivität günstiger als bei hochflorider Colitis ulcerosa (D'Haens et al. 2011). Bei Wirkungsverlust kann das Applikationsintervall verkürzt oder die Dosis erhöht werden (maximal 10 mg/kg KG). Auch ein Wechsel auf einen anderen TNF- $\alpha$ -Blocker kann sinnvoll sein. Ursache eines nachlassenden Effekts ist vermutlich weniger eine Antikörperbildung als ein zu niedriger Talspiegel (Maser et al. 2006). Unerwünschte Wirkungen sind offensichtlich seltener als in früheren Untersuchungen befürchtet, allerdings mannigfaltig (Jacobstein et al. 2005).

Als Auflage der FDA wurde daher das sog. TREAT-Register eingeführt, in dem alle Nebenwirkungen aufgeführt werden, die während oder nach einer Behandlung mit Infliximab auftraten (Lichtenstein et al. 2006). So wurde von dieser

■ **Tab. 11.8** Häufigste Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

Medikamente	Nebenwirkungen
Mesalazin	Diarrhö, Pankreatitis, interstitielle Nephritis; Nebenwirkungen insgesamt seltener als bei Salazosulfapyridin
Salazosulfapyridin	In bis zu 30 % der Fälle Knochenmarkdepression, Azoospermie (reversibel), Bauchschmerzen, Erbrechen, Pankreatitis
Kortikosteroide, Budesonid	Cushingoid, Akne, Striae, Osteoporose, Katarakt, Wachstumsstörungen, Hypertonus (alle Nebenwirkungen bei Budesonid sehr viel seltener)
E. coli Nissle	Keine Nebenwirkungen bekannt
Azathioprin/6-Mercaptopurin	Pankreatitis (lebenslange Kontraindikation), Knochenmarkdepression; Entartungsrisiko (?)
Ciclosporin/Tacrolimus	Hirsutismus, Gingivahyperplasie, Hypertonie, Nephro-/Hepatotoxizität
Methotrexat	Leukopenie, Leberfibrose, Pneumonitis (beides bei empfohlener Dosis sehr selten)
Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ -Antikörper	Erhöhtes Infektionsrisiko, Pseudo-Lupus-erythematodes-Syndrom, erhöhtes Lymphomrisiko(?)

Arbeitsgruppe beispielsweise die Problematik des hepatosplenischen T-Zell-Lymphoms reevaluiert, wobei keine eindeutige Kausalität zu Infliximab (bei gleichzeitiger Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin) nachweisbar war – wie initial vermutet (Kotlyar et al. 2011). Vor einer Behandlung mit Infliximab muss eine Infektion, insbesondere eine Tuberkulose ausgeschlossen werden.

**Weitere Substanzen** Schließlich existieren Studien mit zahlreichen weiteren **Biologika**, anderen monoklonalen **Antikörpern** oder weiteren Substanzen, für die allerdings bislang keine belastbaren Daten für die Therapie pädiatrischer Patienten vorliegen:

- ohne bzw. mit fraglichem Erfolg: Wachstumshormon, Interleukin 10 und 11, Anti-ICAM-1- und ISIS-2302-Antikörper (Alicaforsen, ein Antisense-Nukleotid), Visilizumab;
- mit positivem Ergebnis: Interferon  $\alpha/\beta$ , Interferon- $\gamma$ -Antikörper, CDP 571, Adalimumab, CNI 1493, Onercept, Thalidomid, Anti-Interleukin 12/18, Natalizumab (**cave**: Jakob-Creutzfeldt-Reaktion), Basiliximab.

Hier bleibt die weitere Entwicklung abzuwarten.

### ■ ■ Topische Therapie

Die bei erwachsenen Patienten häufig angewandte topische Therapie ist prinzipiell auch für pädiatrische Patienten möglich, wegen des ausgedehnteren Befalls allerdings meist nur flankierend sinnvoll. Die Akzeptanz ist vor allem bei jugendlichen Colitis-ulcerosa-Patienten überwiegend schlecht.

Infrage kommen Aminosalicylate, Hydrokortison, Budesonid, Tacrolimus oder Beclomethason, jeweils als Klysmen, Schäume oder Suppositorien (Biancone et al. 2008; Turner et al. 2011). Bei distaler Colitis ulcerosa konnte nachgewiesen werden, dass eine topische Therapie mit 5-ASA einer systemischen Therapie mit dem gleichen Präparat sogar überlegen war (Harris u. Lichtenstein 2011).

### ■ ■ Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Für **E. coli Nissle** wurde bei erwachsenen Patienten mit geringer und mittlerer Aktivität ein günstiger Effekt auf die Remissionserhaltung nachgewiesen (Kruis et al. 2004; Rembacken et al. 1999). Auf pädiatrische Patienten ist dies jedoch nur bei mäßiger oder moderater Krankheitsaktivität übertragbar.

Ein völlig andersartiger Therapieansatz ist die **Granulozytenapherese**, die vorwiegend bei Colitis ulcerosa mit moderatem, aber auch chronischem, steroidresistentem Verlauf effektiv ist. Dies gilt sowohl für erwachsene als auch pädiatrische Patienten (hier allerdings bei nur kleinen Fallzahlen untersucht), bei denen nach in der Regel 5 Anwendungen in ca. 50 % der Fälle eine Remission erzielt werden konnte (Caprilli u. D'Ovidio 2007; Ikeda et al. 2006; Kruis et al. 2005; Martin de Carpi et al. 2008; Takemoto et al. 2007).

Die Wirksamkeit von **Antibiotika** bei Colitis ulcerosa ist nicht belegt. Ausnahmen bilden die Pouchitis, bei der eine Metronidazol- oder Ciprofloxazintherapie sinnvoll sein kann, oder der Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin. Hier ist eine orale Vancomycintherapie indiziert (bei Unvermögen, das Präparat zu schlucken, i.v. Metronidazoltherapie).

Bei hoher Krankheitsaktivität und Steroiddosis muss eine Superinfektion mit **Zytomegalievirus** (CMV) immunhistochemisch oder durch Polymerasekettenreaktion (PCR) ausgeschlossen werden (der serologische Nachweis allein ist häufig falsch-pathologisch) (Turner et al. 2011). Bei Virusnachweis ist eine entsprechende antivirale Therapie indiziert.

Zur im akuten Schub oft erforderlichen **Schmerztherapie** haben sich je nach Schmerzstärke Paracetamol oder Acetaminophen bewährt, im Extremfall auch niedrig dosierte Morphinanaloga. Nichtsteroidale Antiphlogistika sind dagegen obsolet, da sie dosisunabhängig die Krankheitsaktivität verstärken können (Felder et al. 2000).

Für die Therapie mit Eiern von **Trichura suis** existieren keine pädiatrischen Studien. Folgerichtig wird sie in den aktuellen Leitlinien auch nicht erwähnt.

■ **Tab. 11.9** Therapie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

Krankheitsaktivität	Therapie
Fulminant, akut	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kortikosteroide: 2 mg/kg KG/Tag i.v., max. 60 mg/Tag</li> <li>- Bei einem PUCAI &gt;45 (3. Tag) Therapieerweiterung und CMV-Superinfektion bedenken, bei einem PUCAI &gt;65 (5. Tag) Therapieerweiterung durchführen: Ciclosporin/Tacrolimus mit/ohne Azathioprin oder Infliximab, bei Erfolglosigkeit OP bedenken</li> <li>- Transfusion, bei unstillbarer Blutung OP</li> <li>- Elektrolyt- und Flüssigkeitstherapie</li> <li>- Analgetische Behandlung</li> </ul>
Mittel bis hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtotale Kolitis/Pankolitis: Kortikosteroide (2 mg/kg KG/Tag p.o. oder i.v., max. 60 mg/Tag), bei Erfolglosigkeit nach 4–7 Tagen Ciclosporin/Tacrolimus oder Infliximab(?)</li> <li>- Linksseitenkolitis: topische Therapie</li> <li>- Bei Steroidabhängigkeit: zusätzlich Azathioprin/6-Mercaptopurin, Ciclosporin/Tacrolimus zur Überbrückung</li> </ul>
Gering	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtotale Kolitis/Pankolitis: 5-ASA</li> <li>- Linksseitenkolitis: topische Therapie</li> </ul>
Chronisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kortikosteroide plus Azathioprin/6-Mercaptopurin, Infliximab(?)</li> <li>- Bei Pankreatitis: Kortikosteroide plus Methotrexat, Infliximab(?)</li> </ul>
Remissionserhaltung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-ASA (2 Jahre) mit/ohne topischer Anwendung von 5-ASA</li> </ul>
Pouchitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metronidazol</li> <li>- Ciprofloxacin</li> <li>- VSL#3</li> <li>- Topische Kortikosteroide (Tacrolimus?)</li> <li>- Probiotika</li> <li>- 5-ASA(?)</li> <li>- Operation</li> </ul>

Eine Übersicht der wichtigsten Medikamentennebenwirkungen gibt ■ Tab. 11.8.

### ■ Ernährungstherapie

Der Effekt einer ausschließlichen Ernährungsbehandlung bei Colitis ulcerosa konnte bislang nicht hinreichend belegt werden. Mittlerweile liegen jedoch einige kleinere Studien vor, die auch bei Colitis ulcerosa eine günstige Wirkung zeigen, wenngleich der Effekt deutlich unter dem bei M. Crohn liegt. Zu Auswahl der Ernährung und zur Durchführung der Therapie wird auf ► Abschn. 11.1 verwiesen.

Ansonsten ist bei Colitis ulcerosa keine spezielle Diät erforderlich. Individuelle Unverträglichkeiten oder eventuelle Nahrungsmittelallergien sind natürlich zu berücksichtigen.

### ■ Psychosoziale Therapie

Wie bei den meisten chronischen Erkrankungen können auch bei der Colitis ulcerosa mehr oder minder ausgeprägte **psychosoziale Belastungen** für Patient und Familie auftreten. Die Art der Beeinträchtigung ist vom jeweiligen kognitiven, emotionalen und sozialen Entwicklungsstand des Patienten abhängig.

Es wurde nachgewiesen, dass eine **günstige psychosoziale Situation** den somatischen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. Hierüber sollte aufgeklärt und diese Therapieoption den Patienten und ihren Familien angeboten werden. Bei der **psychosozialen Betreuung** von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist eine enge Kooperation

zwischen pädiatrischen Gastroenterologen und Kinder- und Jugendpsychologen /-psychiatern zwingend notwendig.

### ■ Therapie abhängig vom Schweregrad der Erkrankung Akuter Schub oder fulminante Aktivität

➤ Ein akuter Schub oder eine fulminante Krankheitsaktivität ist definiert durch mehr als 6 blutige Durchfälle pro Tag in Kombination mit entweder Tachykardie, Fieber, Anämie (Hämoglobinwert unter 10,5 g/dl) oder einer BSG-Erhöhung auf über 30 mm/h (Travis et al. 2008) oder einem PUCAI von ≥65 Punkten (Turner et al. 2007).

Die zu erwartende Häufigkeit eines schweren Schubes bei pädiatrischen Colitis-ulcerosa-Patienten beträgt in den ersten 3 Krankheitsjahren ca. 28 % (Turner et al. 2008).

Therapie der Wahl ist Methylprednisolon bis 1,5 mg/kg KG/Tag, maximal 60 mg/Tag, alternativ auch Prednisolon in gleicher Dosierung. Höhere Dosierungen sind meistens nicht überlegen. Die Fortführung einer Therapie mit 5-ASA ist nicht sinnvoll. Zur weiteren Therapieplanung ist erneut der PUCAI (Turner et al. 2007) hilfreich: Bei einem Punktwert >45 am 3. Behandlungstag sollte an eine Therapieerweiterung gedacht, eine CMV-Superinfektion ausgeschlossen, bei einem Wert von >65 an Tag 5 eine Therapieerweiterung umgehend eingeleitet werden. Dies entspricht im

Wesentlichen der bisher geübten Praxis, in der ein Versagen der Steroidtherapie zwischen Tag 3 und 7 zur Therapieeskalation führte. Bei früherem Ansprechen der Colitis ulcerosa auf Azathioprin kommen Ciclosporin oder Tacrolimus (als sog. Bridging in Kombination mit Azathioprin), bei Versagen einer vorherigen Azathioprintherapie Infliximab infrage, da es für eine längerfristige Therapie geeigneter erscheint als Ciclosporin oder Tacrolimus (Turner et al. 2011). Im weiteren Verlauf sollte der PUCAI unter einer Therapie mit Ciclosporin/ Tacrolimus innerhalb längstens 1 Woche um 20 Punkte fallen (Dosierungen und Spiegelkontrollen s. oben). Ist dies nicht der Fall, muss wie bereits im bisherigen akuten Verlauf an eine chirurgische Therapie gedacht werden. Erfahrungsgemäß lässt sich jedoch in den meisten Fällen eine notfallmäßige Kolektomie vermeiden.

### Remissionserhaltende Therapie

- **Remission wird klinisch definiert als Fehlen von Diarrhö ( $\leq 3$  ungeformte Stühle / Tag) und Blut im Stuhl sowie Beschwerdefreiheit bezüglich intestinaler oder extraintestinaler Symptome.**

Die Mehrzahl der Colitis-ulcerosa-Patienten erleidet innerhalb eines Jahres nach Erreichen einer Remission ein Rezidiv. Dies ist unter einer remissionserhaltenden Behandlung mit 5-ASA signifikant seltener der Fall. Daraus resultiert, dass nach Induktion einer Remission für weitere 2 Jahre behandelt werden sollte, bevor die Therapie beendet wird. Falls 5-ASA zur Remissionserhaltung nicht ausreicht, kann je nach Befallsmuster eine Kombination von systemischer mit topischer 5-ASA angewandt werden. Ist dies nicht sinnvoll oder bestand zuvor eine Steroidabhängigkeit, sollte Azathioprin eingesetzt werden (Actis et al. 2009; Cassinotti et al. 2009; Gisbert et al. 2006). Infliximab ist in der Remissionserhaltung ebenfalls wirksam (Oussalah et al. 2009; Russo et al. 2009).

**Chronische Aktivität** Bei anhaltender Aktivität wird die Therapie um Steroide ergänzt. Bleibt auch dies erfolglos oder liegt die Steroiddosis in einem Bereich, der Nebenwirkungen auslöst (erfahrungsgemäß ist dies ab  $>0,1$  mg/kg KG/Tag zu befürchten), wird die Therapie um Azathioprin ergänzt und somit Kortison eingespart. Zukünftig wird zu sehen sein, ob eine Infliximabtherapie bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Aktivität sinnvoll ist, da entsprechende Studien derzeit fehlen (Eidelwein et al. 2005; Mamula et al. 2004; Rutgeerts et al. 2005).

■ Tab. 11.9 fasst die möglichen Behandlungsformen in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und -ausmaß zusammen.

### ■ ■ Chirurgische Therapie

Im Gegensatz zum M. Crohn ist eine chirurgische Therapie bei pädiatrischen Patienten mit Colitis ulcerosa nur ausnahmsweise erforderlich. Zwar wird aus zwei nordamerikanischen Kollektiven berichtet, dass nach 7-jähriger Krankheitsdauer in 20–25 % der Fälle eine **Kolektomie** notwendig wurde (Durno

et al. 1998; Hyams et al. 1996). Diese Berichte stammen jedoch aus langen Beobachtungszeiträumen (15 und 17 Jahre). Da in früheren Jahren die konservativen Behandlungsmöglichkeiten weniger effektiv waren, wurde die Indikation zur Kolektomie relativ großzügig gestellt. Im eigenen Kollektiv lag die Kolektomierate lediglich bei 5 %.

- **Risikofaktor für eine spätere Operationsnotwendigkeit ist in erster Linie die Krankheitsaktivität und nicht der initiale Befall (Hyams et al. 1996).**

Die **Indikation** für eine Kolektomie ist eine erfolglose, maximale medikamentöse Therapie (mit schweren Nebenwirkungen, z. B. Osteoporose) oder die unstillbare Blutung.

Das gängigste Verfahren ist die Kolektomie mit **Proktomukosektomie** und Anlage eines **ileoanalen Pouches**. Hierbei wird das gesamte Kolon und von dem verbleibenden Rektumstumpf die Mukosa entfernt und somit das Karzinomrisiko beseitigt. Gleichzeitig bleiben der Sphincter ani, die Kontinuität des Gastrointestinaltrakts sowie die Kontinenz erhalten. Der Pouch ersetzt als künstliches Reservoir die Ampulla recti. Bei gutem Operationserfolg kann hierdurch die initiale postoperative Stuhlfrequenz von 15–20 Darmentleerungen pro Tag auf 3–5 reduziert werden.

Nachteil der Methode ist neben dem aufwendigen 2-, besser 3-zeitigen chirurgischen Vorgehen das Risiko einer **Pouchitis**. Mit zunehmender Langzeiterfahrung erhöht sich der Anteil auf über 40 % der operierten Patienten (Durno et al. 1998; Patton et al. 2010; Sandborn 1994; Stavlo et al. 2003; Wewer et al. 2005). Die Ursache der Pouchitis ist nicht geklärt. Die Behandlung besteht aus der Gabe von Metronidazol, Ciprofloxazin, VSL#3 (eine Mischung aus Laktobazillen, Bifidobakterien und Streptococcus salivarius) oder Tacrolimus (Gionchetti et al. 2000; Sandborn et al. 1999). Für SASP liegen ebenfalls gute Ergebnisse vor (Belluzzi et al. 2010). Im Extremfall muss der Pouch wieder entfernt und ein endständiges Stoma, nach Möglichkeit als Kock-Stoma, angelegt werden.

Das geschilderte Operationsverfahren wurde bisher nur bei sicherer Diagnose einer Colitis ulcerosa und Ausschluss eines M. Crohn durchgeführt. Diese strikte Trennung kann zukünftig, basierend auf derzeit laufenden Studien, eventuell modifiziert werden.

- **Komplikationen**
- ■ **Extraintestinale Komplikationen**

Diese sind Folge der Grunderkrankung.

**Eisenmangelanämie** Eine der häufigsten Komplikationen bei Colitis ulcerosa ist die Eisenmangelanämie. Sie wurde in ihrer Bedeutung lange unterschätzt, da die meisten pädiatrischen Patienten an einen niedrigen Hämoglobinwert adaptiert schienen. Heute ist bekannt, dass ein Ausgleich der Anämie Aktivität und Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern kann. Die orale Substitution mit 3-wertigem Eisen ist meist ineffektiv und kann eine Colitis ulcerosa durch Bildung von Sauerstoffradikalen sogar verschlechtern (Stein et al. 2010). Daher hat sich vor allem die Einführung von **Eisencarboxymaltose**

(FERINJECT), einer neuen intravenös zu verabreichenden Galenik, bewährt. Das Präparat kann weitgehend ohne das Risiko der sonst bei intravenöser Eisengabe gefürchteten Anaphylaxie ambulant verabreicht werden.

**Augenbeteiligung** Eine Augenbeteiligung wird bei weniger als 1 % der Patienten beobachtet und manifestiert sich meist als Iridozyklitis. Glaukom und Katarakt treten dagegen häufiger auf und sind fast immer Folge einer Steroidbehandlung. Aus diesem Grund sind regelmäßige **ophthalmologische Kontrollen** (1- bis 2-mal jährlich) indiziert.

**Wachstumsstörungen** Wachstumsstörungen werden definiert als Unterschreiten der 3. Längenperzentile, ein Perzentilensprung oder ein Unterschreiten der 25. Wachstumsgeschwindigkeitsperzentile. Sie sind als Initialsymptom bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit 5 % deutlich seltener als bei M.-Crohn-Patienten, die bereits bei Diagnose in 16 % der Fälle eine Wachstumsstörung aufweisen (CEDATA-GPGE) und im Verlauf unter Anwendung der NASPGHAN-Kriterien auf 49 % ansteigen (Kleinman et al. 2004). Ätiologisch ist vor allem die Entzündungsaktivität ausschlaggebend und die Therapie mit Kortikosteroiden von Bedeutung. Eine endokrinologische Ursache liegt nicht vor. In diesem Zusammenhang ist die jährlich durchzuführende Bestimmung des Skeletalters von Bedeutung. Zeigt diese bei bestehender Wachstumsstörung eine Retardierung des Knochenalters, kann von einem gewissen Aufholpotenzial ausgegangen werden, sofern es gelingt, die Krankheitsaktivität und die Dosis der **Kortikosteroide** zu **reduzieren**. In diesem Zusammenhang wird erneut auf den steroidsparenden Effekt von Azathioprin verwiesen.

**Verzögerte Pubertätsentwicklung** Wie die Wachstumsstörung stellen auch Verzögerungen der Pubertätsentwicklung bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine Ausnahme dar. Wenn sie tatsächlich einmal beobachtet werden, besteht die Therapie darin, über die günstige Prognose (bei Remissionserhaltung und steroidsparendem Effekt) aufzuklären und die Patienten **psychologisch** zu unterstützen.

**Mangelercheinungen** Mangelercheinungen für Vitamine und Spurenelemente treten im Gegensatz zum M. Crohn ausgesprochen selten auf. Auch eine Osteopathie ist seltener als beim M. Crohn und dann meist Folge der Therapie mit Glukokortikosteroiden.

**Primär sklerosierende Cholangitis** Die wohl gravierendste Komplikation ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Sie kann der Colitis ulcerosa vorausgehen und betrifft zunächst die kleinen sowie im fortgeschrittenen Stadium auch die größeren Gallengänge. Andererseits tritt sie bei frühem Beginn einer Colitis ulcerosa häufiger auf als bislang angenommen: 4 von 46 ehemals pädiatrischen Patienten entwickelten bis zum mittleren Erwachsenenalter eine PSC, alle hatten eine Pankolitis, ein Patient erlitt ein cholangiozelluläres Karzinom (Lindberg et al. 2008). In einem Fall erkrankte sogar ein 17-jähriger Patient an einem Cholangiokarzinom auf

dem Boden einer PSC mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (Differenzierung zwischen M. Crohn und Colitis ulcerosa wurde nicht erwähnt; Deneau et al. 2011).

Die **Ätiopathogenese** der PSC ist unklar. Möglicherweise spielen eine Bakteriämie im Pfortadersystem, toxische Gallensäurenmetabolite und eine vaskuläre Genese eine ätiologische Rolle. Nicht selten findet sich eine Autoimmunhepatitis kombiniert mit einer PSC (sog. Overlap-Syndrom, heute als autoimmune sklerosierende Cholangitis, ASC, bezeichnet) (Feldstein et al. 2003). Hinweisend können vor allem erhöhte Werte für die  $\gamma$ -GT, aber auch für direktes Bilirubin, Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartataminotransferase (ASAT), IgG,  $\gamma$ -Globulin und ANCA und erhöhte Gallensäuren (im Blut nüchtern) sein (Feldstein et al. 2003). Die Diagnostik erfolgt mittels Bildgebung (Sonographie, endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie). Eine wirksame **Therapie** existiert nicht. Lediglich Ursodesoxycholsäure (20 mg/kg KG/Tag) scheint einen gewissen Effekt zu besitzen (Feldstein et al. 2003). Eine weitere Therapieoption könnte die orale Behandlung mit Vancomycin (50 mg/kg KG/Tag) sein, offensichtlich aber nur bei Patienten, die noch keine Zirrhose aufwiesen (Davies et al. 2008).

Auch durch eine Kolektomie kann eine PSC nicht dauerhaft ausheilen. Letztendlich bleibt als einzige therapeutische Option die **Lebertransplantation**, wobei allerdings Rezidive im Transplantat beschrieben sind. Das Auftreten einer PSC ist mit einer gesteigerten Dysplasierate im Kolon vergesellschaftet. Daraus folgt, dass routinemäßig bei allen Colitis-ulcerosa-Patienten die Werte für ASAT und  $\gamma$ -GT überprüft werden sollten.

**Pankreatitis** Wie auch beim M. Crohn besteht bei der Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis, wenngleich diese mit einem relativen Risiko von 2,1 selten auftritt. Sie kann medikamentös ausgelöst sein (vor allem durch eine Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, weniger häufig durch Mesalazin, Salazosulfapyridin oder Steroide), aber auch Folge der Colitis ulcerosa selbst sein. Ein erhöhter Lipasewert allein bedeutet jedoch nicht zwangsläufig eine Pankreatitis, sofern nicht zusätzlich entsprechende Oberbauchschmerzen und/oder morphologische Veränderungen des Organs nachweisbar sind.

**Thromboembolische Komplikationen** Schließlich können thromboembolische Komplikationen auftreten. Bei erwachsenen Patienten wurde ein ca. 3-fach höheres Risiko gegenüber Gesunden gefunden (Murthy u. Nguyen 2011). Die Komplikationshäufigkeit korreliert direkt mit der Krankheitsaktivität. Die Ursachen können mannigfaltig sein (Thrombozytose, erhöhte Werte für Fibrinogen sowie Faktor V und Faktor VII, erniedrigte Antithrombin-III-Konzentration, Dysproteinämie, Volumenmangel, zentralvenöse Katheter).

#### ■ ■ Karzinomrisiko und Tumorprävention

Seit Langem ist bekannt, dass die Colitis ulcerosa mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines **kolorekta-**

len Karzinoms einhergeht. Dies korreliert direkt mit der Krankheitsdauer. Das kumulative Karzinomrisiko beträgt in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bis zu 40 % nach 50 Krankheitsjahren (Eaden et al. 2001; Schürmann et al. 2000). Zusätzliche Risikofaktoren sind das Vorhandensein einer Pan- oder subtotalen Kolitis sowie eine primär sklerosierende Cholangitis.

Diese Daten sind aufgrund neuer Studien allerdings revidiert. Nach einer über 40-jährigen Langzeitstudie mit pädiatrischen Colitis-ulcerosa-Patienten aus Schweden liegt das Risiko, ein kolorektales Karzinom (KRK) zu entwickeln, bei lediglich 1 auf 1000 Patientenjahre, somit deutlich niedriger als bislang angenommen (Lindberg et al. 2008). In einer niederländischen landesweiten Studie konnte dies bestätigt und die ungünstigen Zahlen von Eaden et al. (2001) widerlegt werden: Die Autoren fanden ein Risiko, an einem KRK zu erkranken, nur noch bei 1,5 % der Patienten nach 15 Krankheitsjahren (Baars et al. 2011). Als Risikofaktoren konnte das Vorhandensein von PSC, Pseudopolypen, höheres Alter und Krankheitsdauer identifiziert werden. Es bestand jedoch kein Unterschied zwischen einer Pankolitis und dem Befall nur des linken Kolons.

Die Gründe für die neuen niedriger ermittelten Karzinomrisikowerte liegen am ehesten in dem Bias, dass bisherige Studien aus tertiären Zentren mit kränkeren Patientenkollektiven stammen, weiterhin in der besseren Behandlungsmöglichkeit, der prophylaktischen 5-ASA-Therapie und vor allem den Überwachungskoloskopien (Winter et al. 2004).

Insgesamt gilt auch bei über 10-jährigem Krankheitsverlauf, dass das kolorektale Karzinom bei pädiatrischen Colitis-ulcerosa-Patienten eine extreme Rarität darstellt, so dass regelmäßige Koloskopien im Verlauf nicht indiziert sind, aber über das Risiko im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter sowie über die vorhandenen Überwachungsprogramme aufgeklärt werden muss.

## Literatur

### Literatur zu Abschn. 11.1

- Armitage E, Drummond H, Ghosh S, Ferguson A (1999) Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland. *Lancet* 353: 1496–1497
- Baldassano R, Braegger CP, Escher JC et al. (2003) Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 98: 833–838
- Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC et al. (2001) Pediatric Crohn's disease: risk factors for postoperative recurrence. *Am J Gastroenterol* 96: 2169–2176
- Binder V, Orholm M (1996) Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 48: 53–56
- Bourrille A, Ignjatovic A, Aabakken L et al. (2009) Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy* 41: 618–637
- Braegger CP, MacDonald TT (1994) Immune mechanisms in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Allergy* 72: 135–41
- Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT (1992) Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 339: 89–91
- Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D et al., Swiss IBD Cohort Study Group (2011) Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53: 141–144
- Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT (1993) Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 78: 127–131
- Cezard JP, Touati G, Alberti C et al. (2002) Growth in paediatric Crohn's disease. *Horm Res* 58 (Suppl 1): 11–15
- Cho JH, Brant SR (2011) Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140: 1704–1712
- Bie CI de, Buderus S, Sandhu BK et al., EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN (2012) Diagnostic workup of paediatric inflammatory bowel disease patients in Europe: results of a 5-year audit of the EUKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53(3): 374–380
- Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA, Grand RJ (2003) Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 9: 34–58
- Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ, Freese DK, Perrault J (2001) Pediatric „PSC-IBD“: a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33: 296–300
- Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM (1991) Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut* 32: 491–495
- Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR (1995) Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 108: 1056–1067
- Griffiths AM, Otley AR, Hyams J et al. (2005) A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 11(2): 185–96
- Henderson P, Hansen R, Cameron FL et al. (2011) Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*. doi: 10.1002/ibd.21797
- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE (2000) Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31: 8–15
- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD et al. (2005) Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 146: 35–40
- Hildebrand H, Berg NO, Hoevens J, Ursing B (1980) Treatment of Crohn's disease with metronidazole in childhood and adolescence. Evaluation of a six months trial. *Gastroenterol Clin Biol* 4: 19–25
- Hildebrand H, Finkel Y, Grahngquist L et al. (2003) Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 52: 1432–1434
- Hyams JS (1994) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19: 7–21
- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS et al. (1991) Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12: 439–447
- Kim SJ, Ferry GD (2004) Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology* 126: 1550–1560
- Levine A, Milo T, Buller H, Markowitz J (2003) Consensus and controversy in the management of pediatric Crohn disease: an international survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36: 464–469

## Literatur

- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F (2000) A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 119: 895–902
- Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F (1990) Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 99: 1347–1351
- Mowat C, Cole A, Windsor A et al., IBD Section of the British Society of Gastroenterology (2011) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 60: 571–607
- Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D (2005) Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 20 (3): CD003873
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. (1991) Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 324: 84–88
- Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR (2000) Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000067
- Podolsky DK (2002) Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347: 417–429
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D et al. (2000) Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000545
- Sandhu BK, Fell JME et al., IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2010) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: S1–S13
- Thomas AG, Taylor F, Miller V (1993) Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17: 75–81
- Vavricka S, Spigaglia S, Rogler D et al., Swiss IBD cohort Study Group (2012) Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 18(3): 496–505
- Verhave M, Winter HS, Grand RJ (1990) Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 117: 809–814
- Literatur zu Abschn. 11.2**
- Actis GC, Fadda M, Pellicano R et al. (2009) The 17-year single-center experience with the use of azathioprine to maintain remission in ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 63: 362–365
- Armstrong RG, West J, Card TR (2010) Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 105: 1604–1609
- Auvin S, Moline F, Gower-Rousseau C et al. (2005) Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in Northern France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41: 49–55
- Baars JE, Looman CWN, Sreyerberg EW et al. (2011) The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 106: 319–328
- Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU (2003) Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 1273–1281
- Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH (1995) Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 73: 354–355
- Belluzzi A, Serrani M, Roda G et al. (2010) Pilot study: the use of sulfasalazine for the treatment of acute pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 228–232
- Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM et al. (2009) Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease. *Gut* 58: 1490–1497
- Biancone L, Michetti P, Travis S et al. (2008) European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Col* 2: 63–92
- Bodegraven AA van, Mulder CJ (2006) Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete? *World J Gastroenterol* 12: 6115–6123
- Campbell S, Ghosh S (2001) Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 1073–1076
- Caprilli R, D'Ovidio V (2007) Leucocytapheresis as promising therapy for inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis* 39: 435–437
- Cassinotti A, Actis GC, Duca P et al. (2009) Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 104: 2760–2767
- Castro M, Papadatou B, Baldassare M (2008) Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bowel Dis* 14: 1246–1252
- Cho JH (2004) Advances in the genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 6: 467–473
- Chucchiara S, Escher JC, Hildebrandt H et al. (2009) Pediatric inflammatory bowel disease and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48: 257–267
- Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM et al. (2002) The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122: 845–857
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR et al. (2011) The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the ECCO: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 106: 199–122
- Davies YK, Cox KM, Abdullah BA et al. (2008) Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47: 61–67
- Deneau M, Adler DG, Schwartz JJ et al. (2011) Cholangiocarcinoma in a 17-year-old boy with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52: 617–620
- Dignass A, Preiß JC, Aust D et al. (2011) Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 49: 1276–1341
- Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J et al. (2010) Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relations to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51: 140–145
- Durno C, Sherman P, Harris K et al. (1998) Outcome after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27: 501–507
- Eaden JA, Abrams KA, Mayberry JF (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48: 526–535
- Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V et al. (2005) Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11: 213–218
- Engstrom I (1999) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: mental health and family functioning. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28 (Suppl 4): S28–S33
- Escher JC (2006) Diagnostic work-up and disease phenotype on pediatric IBD: 2-year results from the ESPGHAN registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43 (Suppl 2): 8–10
- Escher JC, Dias JA, Bochenek K et al. (2005) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41: 1–7
- Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J et al. (2007) Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45: 414–420

- Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ (2007) Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44: 312–317
- Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R et al. (2000) Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 95: 1949–1954
- Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M et al. (2003) Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 38: 210–217
- Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al. (2002) Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 8: 317–324
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. (2000) Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119: 305–309
- Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J (2006) Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 19–37
- Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG et al. (2009) Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 30: 126–137
- Gold N, Issenman R, Roberts J et al. (2000) Well-adjusted children: an alternate view of children with inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal complaints. *Inflamm Bowel Dis* 6: 1–7
- Griffiths AM (2004) Specificities in inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Clin Gastroenterol* 18: 509–523
- Harris MS, Lichtenstein GR (2011) Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalamine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 996–1009
- Henriksen M, Jahnsen J, Sauar J et al. (2006) Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 12: 543–550
- Ho GT, Lee HM, Brydon B et al. (2009) Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 104: 673–678
- Hyams JS, Davis P, Grancher K et al. (1996) Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 129: 81–88
- Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H (2006) Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43: 592–596
- Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS et al. (2005) Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 11: 442–446
- Joishy M, Davies I, Ahmed M et al. (2009) Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48: 48–54
- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E et al. (2009) Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 15: 63–68
- Kaguthasan S, Judd RH, Hoffmann RG et al. (2003) Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 143: 525–531
- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al. (2007) The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 1424–1429
- Kirschner BS (1998) Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 115: 813–821
- Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A et al. (2004) Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39: 15–27
- Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH et al. (2011) A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 36–41
- Kruis W, Fric P, Pokroniets J et al. (2004) Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 53: 1617–1623
- Kruis W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen et al. (2005) Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 11: 7001–7006
- Kruis W, Kiudelis G, Racz I et al. (2009) Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 58: 233–240
- Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA et al. (1997) Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 32: 139–147
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. (2006) Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 621–630
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ et al. (2008) MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther* 27: 1094–1102
- Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R et al. (2008) Early onset of ulcerative colitis: long-term follow-up with special reference to colorectal cancer and primary sclerosing cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 534–538
- Malaty HM, Fan X, Opekun AR et al. (2010) Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12 year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: 27–31
- Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ et al. (2004) Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38: 298–301
- Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al. (2000) A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 119: 895–902
- Martin de Carpi J, Vilar P, Prieto G et al. (2008) Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 386–391
- Maser EA, Vilella R, Silverberg RA et al. (2006) Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1248–1254
- Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R et al. (2007) Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 41: 21–28
- McGovern DPB, Jewell DP (2005) Risks and benefit of azathioprine therapy. *Gut* 54: 1055–1059
- Moody G, Eaden JA, Mayberry JF (1999) Social implications of childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28: S43–S45
- Mossop H, Davies P, Murphy MS (2008) Predicting the need for azathioprine at first presentation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47: 123–129
- Murphy MS (2006) Immunomodulation with AZA/6-MP/MTX: current use in IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43 (Suppl 2): 24–25
- Murthy SK, Nguyen GC (2011) Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 106: 713–718

- Newby EA, Croft NM, Green M et al. (2008) Natural history of paediatric inflammatory bowel disease over a 5-year follow-up: retrospective review of data from the registry of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 539–545
- Ogata H, Matsui T, Nakamura M et al. (2006) A randomised, dose-finding study of oral tacrolimus (FK 506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 55: 1224–1225
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. (1991) Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 324: 84–88
- Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2010) Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr Drug Targets* 11: 156–175
- Patton D, Gupta N, Wojcicki JM et al. (2010) Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51: 151–154
- Persley KM, Present DH (2001) Neutropenia is not required for clinical remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 1053–1055
- Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K et al. (1996) Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22: 296–302
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. (1999) Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 354: 635–639
- Ruemmele FM (2010) Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. *Curr Opin Gastroenterol* 26: 332–336
- Russo EA, Harris AW, Campbell S et al. (2009) Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. *Aliment Pharmacol Ther* 29: 308–314
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353: 2462–2472
- Sandborn WJ (1994) Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 107: 1856–1860
- Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP (1999) Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 5: 33–39
- Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR et al. (2007) MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 205–215
- Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM et al. (2010) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50 (Suppl 1): S1–S13
- Sawczenko A, Sandhu BK (2003) Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 88: 995–1000
- Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RFA et al. (2001) Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British isles. *Lancet* 357: 1093–1094
- Schürmann G, Ochman S, Neurath MF (2000) Das Colitis ulcerosa-assoziierte Kolonkarzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 125: 1045–1050
- Socha P (2006) Efficacy and safety of cyclosporine in the treatment of IBD in children: retrospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43(Suppl 2): S51–S52
- Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA et al. (2003) Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. *J Pediatr Surg* 38: 935–939
- Stein J, Hartmann F, Dignass AU (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7: 59–610
- Takemoto K, Kato J, Kuriyama M (2007) Predictive factors of efficacy of leucocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liv Dis* 39: 422–429
- Tan T, Lawrance IC (2009) Use of mycophenolate mofetil in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 15: 1594–1599
- Travis SPL, Stange EF, Lemann M et al. (2008) European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn Colitis* 2: 24–62
- Turner D, Otley AR, Mack D et al. (2007) Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 133: 423–432
- Turner D, Walsh CM, Benchimol EI et al. (2008) Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 57: 331–338
- Turner D, Travis SPL, Griffiths AM et al. (2011) Consensus for the management acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group. *Am J Gastroenterol* 106: 574–588
- Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J et al. (2008) Natural history of pediatric Crohn's disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 135: 1106–1113
- Walker TR, Land ML, Kartashov A et al. (2007) Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44: 414–422
- Wewer V, Hesselheldt P, Qvust N et al. (2005) J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: functional outcome, satisfaction and impact on social life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40: 189–193
- Wilschanski M, Chait P, Wade JA et al. (1995) Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 22: 1415–1422
- Wilson DC, Thomas AG, Croft NM (2010) Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(Suppl 1): S14–S34
- Winter KV, Jess T, Langholz E et al. (2004) Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen county. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 1088–1095
- Zaag-Loonen HJ van der, Casparie M, Taminiu JAJM et al. (2004a) The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999–2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38: 302–307
- Zaag-Loonen HJ van der, Grootenhuis MA, Last BF et al. (2004b) Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 13: 1011–1019
- Ziring DA, Wu SS, Mow WS et al. (2007) Oral tacrolimus for steroid-dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45: 306–311