

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Köln, 5. April 2014

Stefan Wirth

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke



Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn

Colitis ulcerosa

Colitis indeterminata



Definition und klinische Befunde

Diagnostik

Therapie

Komplikationen

Chirurgische Aspekte

Definition



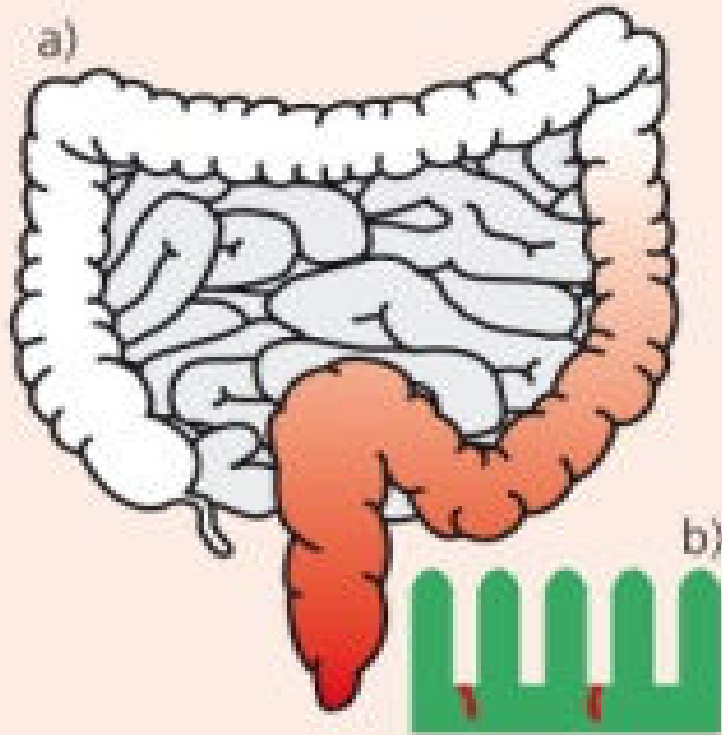
Rezidivierende, in Schüben *chronisch* verlaufende entzündliche Erkrankungen des Dick- und oder Dünndarmes

Fehlregulation der Immunantwort

Barrierestörung

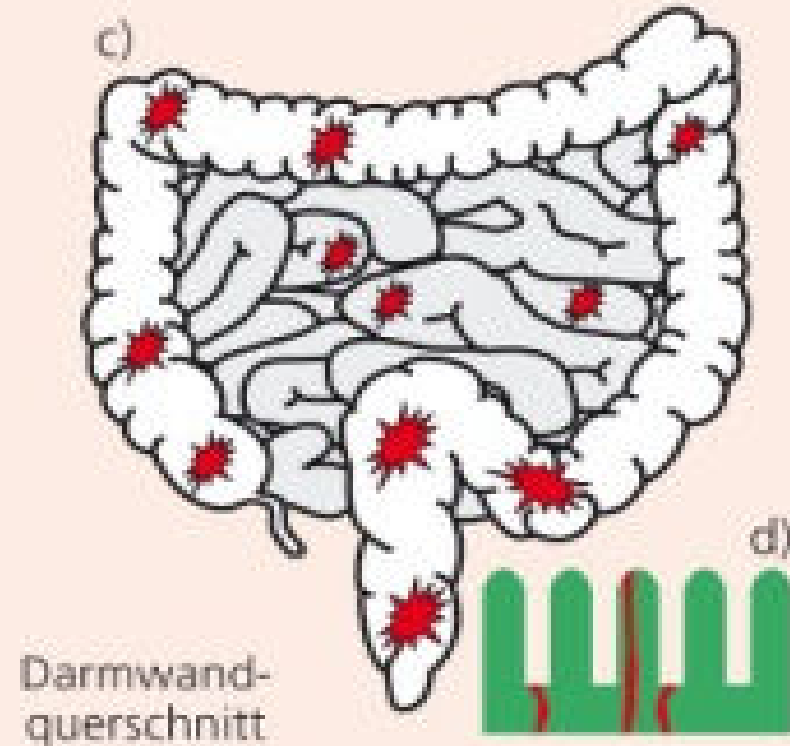
Genetische Disposition

Lokalisation der Entzündung bei CED



Colitis ulcerosa:

- a) Fortschreitender Befall vom Enddarm aus
- b) Entzündung bleibt auf die Schleimhaut beschränkt



Darmwand-
querschnitt

Morbus Crohn:

- c) Erkrankte Darmabschnitte zwischen gesundem Darm
- d) Entzündung reicht durch die Darmwand hindurch

Ardeypharm

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter



- Erkrankungsgipfel zwischen 10 und 15 Jahren
- Unter 5% jünger als 9 Jahre, aber auch im Kleinkindesalter Einzelfälle
- Meist längerer diagnostischer Weg, da verschleierte Symptomatik oder inadäquate Diagnostik
- **Inzidenz zunehmend:** Pro Jahr erkranken etwa 800 pädiatrische Patienten neu, insbesondere beim Morbus Crohn ist eine zunehmende Inzidenz zu verzeichnen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

- Symptomatik -



- Bauchschmerzen bei über 80%
- Gewichtsstillstand und rezidivierende Durchfälle bei über 75%, aber Übergewicht schliesst Diagnose nicht aus
- Abgeschlagenheit, Unlust, Appetitlosigkeit, unspezifische Krankheitszeichen
- Veränderungen am Mund (Perleche, Cheilitis) bei ca. 20%
- Weitere extraintestinale Begleiterscheinungen möglich (z. B. Erythema nodosum)
- Häufig Wachstumsstillstand und verzögerte Pubertät

Perianaler Morbus Crohn: Frühstadium



12 Monate später





Definition und klinische Befunde

Diagnostik

Therapie

Komplikationen

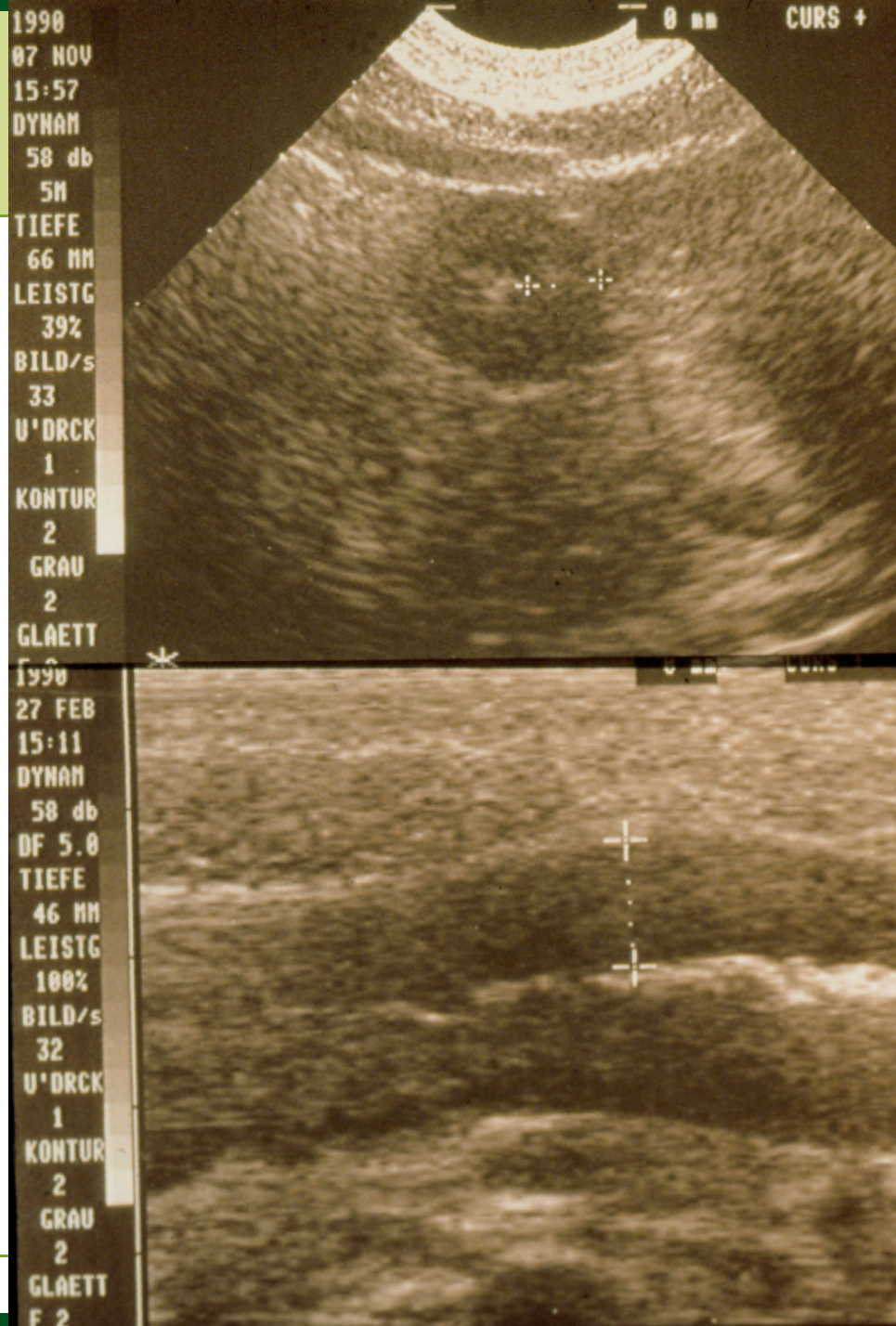
Chirurgische Aspekte

Diagnostik bei Verdacht auf CED

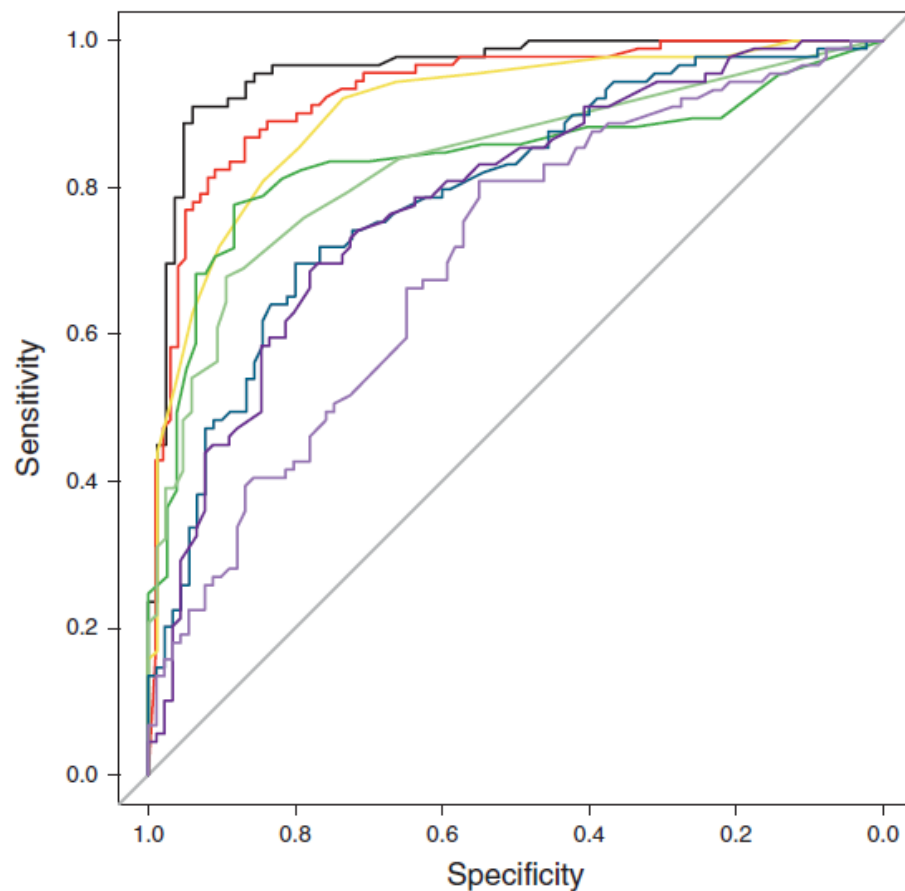


- Labor: CrP, BB, ANCA, ASCA, Ferritin
- Sonographie (MR-Sellink)
- Calprotectin im Stuhl

- Endoskopie (Kapselendoskopie)



Morbus Crohn mit
verdickten Darmwänden



Variable (AUC (95% CI))
— Calprotectin/Albumin combined (0.96 (0.93–0.99))
— Fecal calprotectin (0.93 (0.89–0.97))
— Albumin (0.91 (0.86–0.95))
— ESR (0.84 (0.77–0.90))
— CRP (0.83 (0.77–0.89))
— Platelets (0.79 (0.73–0.86))
— Standardized Hb (0.78 (0.71–0.85))
— Standardized WCC (0.70 (0.63–0.78))



Calprotectin (FC) bei Kindern mit CED

Median CED: 1265 µg/g
Median Kontrollen: 65 µg/g

Henderson et al. Am J Gastroenterol 2012, doi:10.1038

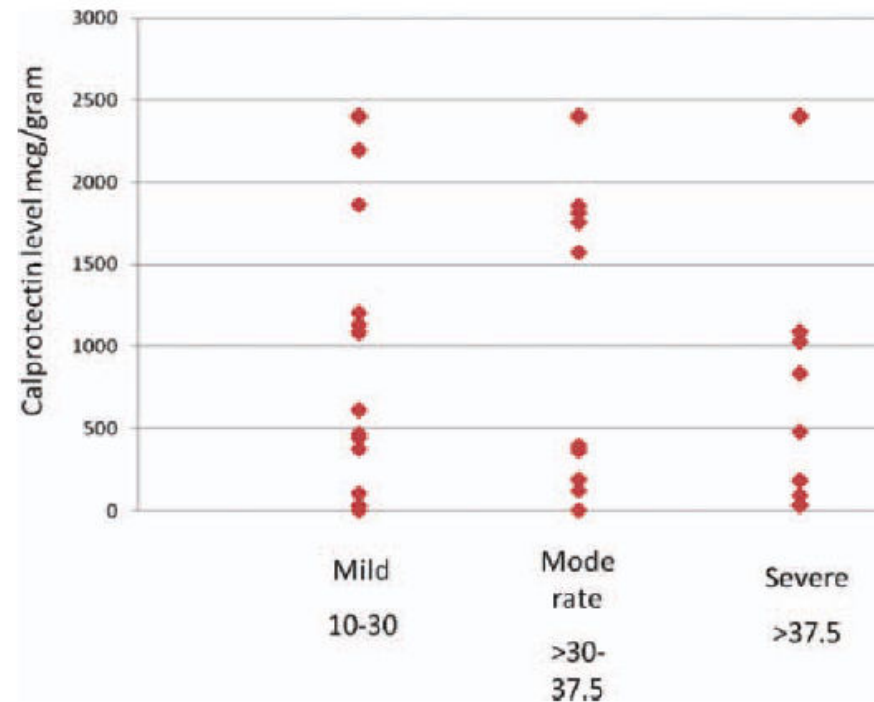
Calprotectin (FC) bei Kindern mit CD Limitationen?



Shaoul et al. Inflamm Bowel Dis 2012, doi:10.1002

N=60, alle Morbus Crohn
FC in 95% erhöht, (CrP 86%)
Keine Differenzierung zwischen Dün- und
Dickdarmbefall möglich

Parameter	Result
Mean age (years)	12.6 ± 4.6
Gender (%)	Males 38 (63%)
PCDAI, mean (median)	34.3 ± 13.5 (32.5)
Disease activity	
Mild	24 (42%)
Moderate	17 (28%)
Severe	18 (30%)
Disease location (Paris)	
Small bowel only (L1, L4b, or both)	27 (45%)
colonic disease (L2 or L2 + L4a)	6 (10%)
Diffuse (L3 or L3 + L4)	39 (45%)
Fecal calprotectin µg/g (median + IQR)	2030 (475–2400)



Keine Korrelation zum klinischen Befund

Bewertung verschiedener diagnostischer Parameter bei Kindern mit CED



Parameter	Sensitivität (%)	Spezifizität (%)
Cal (Kinder)	92	88,9
ASCA/pANCA	78	89
Ultraschall	74	78
Kombination (alle positiv)	100	100
BSG+CRP+Hb	67	89



- Rektumpolyp
- Allergische Colitis
- Zöliakie
- Obstipation ?
- ?

Morbus Crohn

Kapselendoskopie: Ileum





Definition und klinische Befunde

Diagnostik

Therapie

Komplikationen

Chirurgische Aspekte

Therapieprinzip



- Medikamentöse Behandlung
 - 5-ASA
 - Steroide
 - Immunmodulation
 - Biologicals
- Ernährungstherapie
- Psychotherapie
- Chirurgische Behandlung

Remissionsinduktion bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa



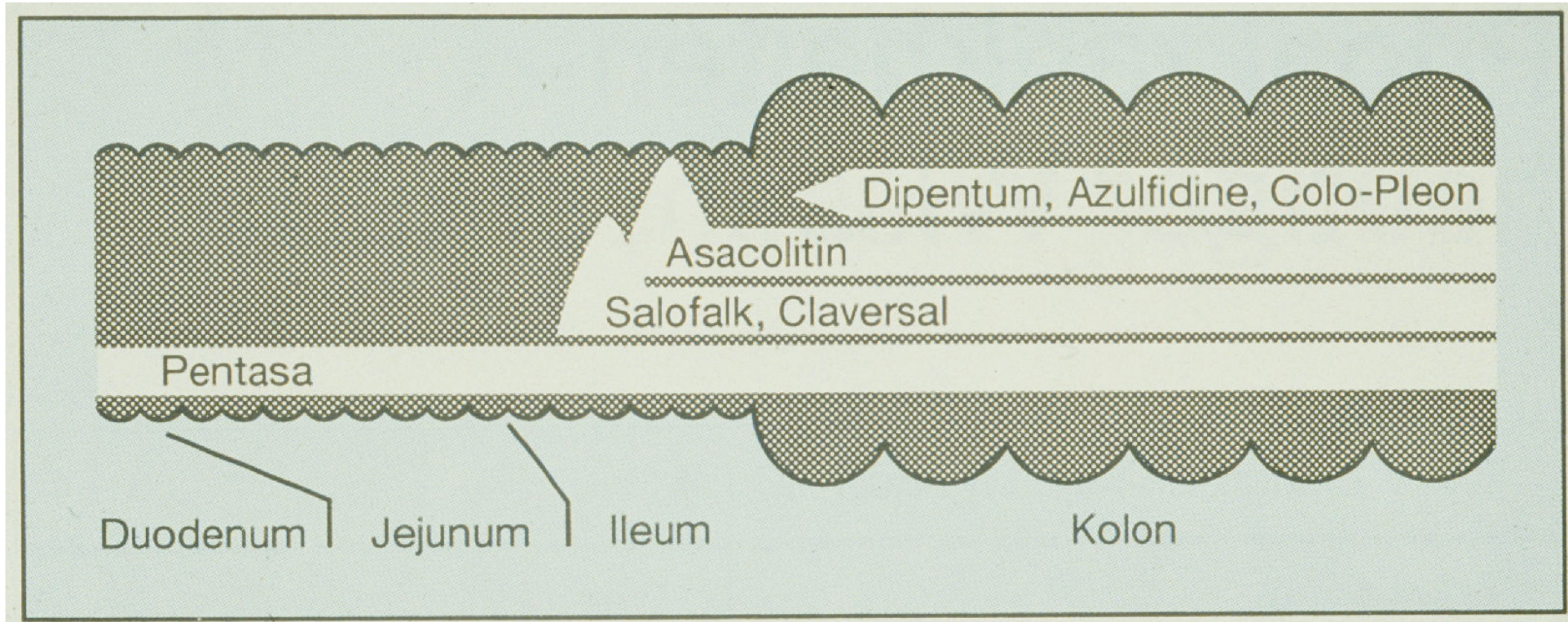
variable	CD (n=20)	UC (n=23)
baseline		
– mild disease	2	3
– moderate to severe disease	18	20
follow-up		
– mild disease	7	3
– moderate to severe disease	7	4
– remission induction	6	16
response	18 30%	18 70%

N= 43, 9,1±3,5 Jahre

Unter „Standardtherapie“ 54% in Remission nach 24 Wochen

Motamed et al. Z Gastroenterol 2010; 48:748

Therapie mit verschiedenen 5-ASA-Präparaten



Steroide und Immunmodulation bei M. Crohn/Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter

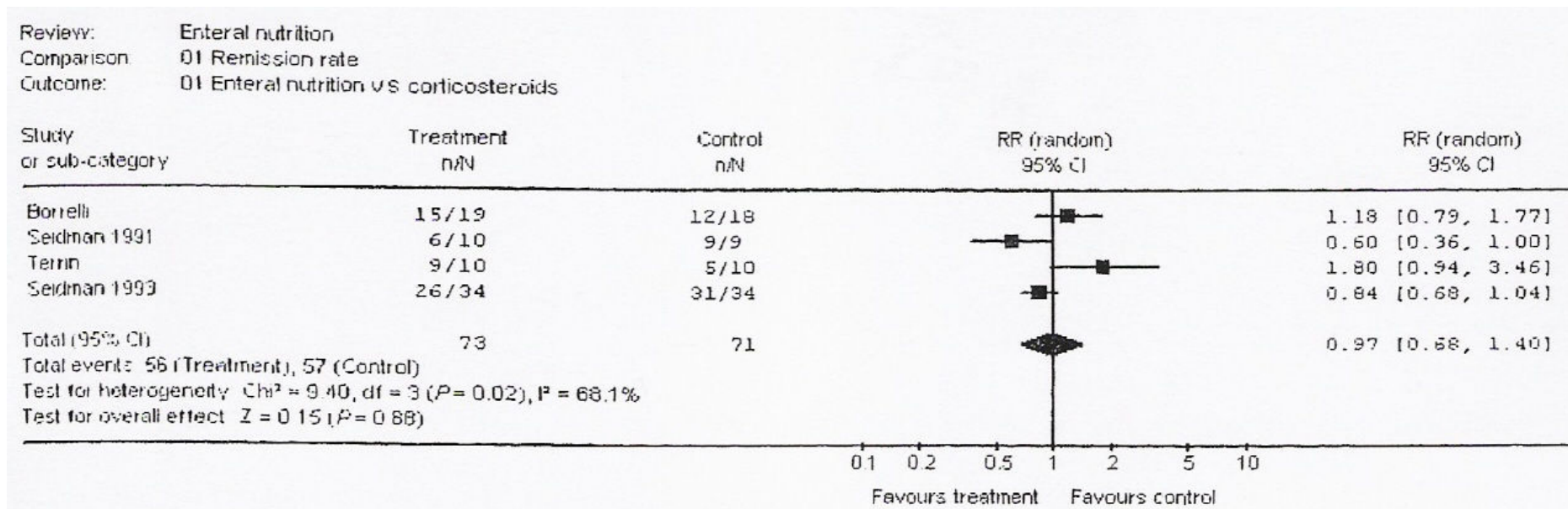


- **Steroide** als Standardtherapie: 2 mg/kg, max 60 mg pro Tag, möglichst kurze Zeitdauer
- **Azathioprin/6-Mercaptopurin**
 - Steroideinspareffekt (Wachstum!)
 - Im Kindes- und Jugendalter mit guten Erfahrungen
 - Relativ nebenwirkungsarm, Cave Überdosierung
- **Methotrexat**
 - Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen beschränkt, aber ordentliche Remissionserhaltung möglich, bei Azathioprin-resistenten Verläufen des M. Crohn (nicht CU)
- **Ciclosporin**
 - Beschränkte Erfahrungen, Versuch bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa, Rescuetherapie, effizient, eventuell Kombination mit Azathioprin
- **Mycophenolat Mofetil**
 - Keine Erfahrungen, keine Empfehlung
- **TNF-alpha-Antikörper:** Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®)

Enterale Ernährung zur Remissionsinduktion



(Dziechciarz P. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:795-806)



- Die enterale Ernährungstherapie gilt in zahlreichen Ländern als primäre Behandlungsform bei Morbus Crohn, Rezidiv zu erwarten, Kombination mit Azathioprin sinnvoll



- Bei kataboler Stoffwechsellage drastische Erhöhung der täglichen Kalorienzufuhr (140 – 150% des Tagesbedarfs)
- Keine spezielle Diät, aber Reduktion von Kochzucker, Fettzufuhr nach Verträglichkeit, verteilte Mahlzeitenfrequenz, Vermeidung von stark blähenden Speisen, Kohlensäure in Getränken
- Da mit Normalkost Kalorienzufuhr nicht zu bewältigen, Ergänzung durch additive Ernährung mit „Elementar-Diät“ sinnvoll
- Additive parenterale Ernährung oder PEG-Ernährung in Ausnahmefällen

Andere alimentäre Ansätze



Fischöl-Kapseln

- Anreicherung mit Omega-3-Fettsäuren scheint remissionserhaltend (anti-inflammatorische Wirkung)
- Zufuhr über langen Zeitraum erforderlich (12 Monate)

Beeinflussung der Darmflora (Verbesserung der intestinalen mikrobiellen Balance):

- Zufuhr probiotischer Keime (z. B. E. coli Stamm Nissle 1917)
- Anti-inflammatorischer Effekt, Remissionserhaltung, Steroidspareffekt (EBM Evidenzgrad Ib)

Colitis ulcerosa

Rolle von Infliximab



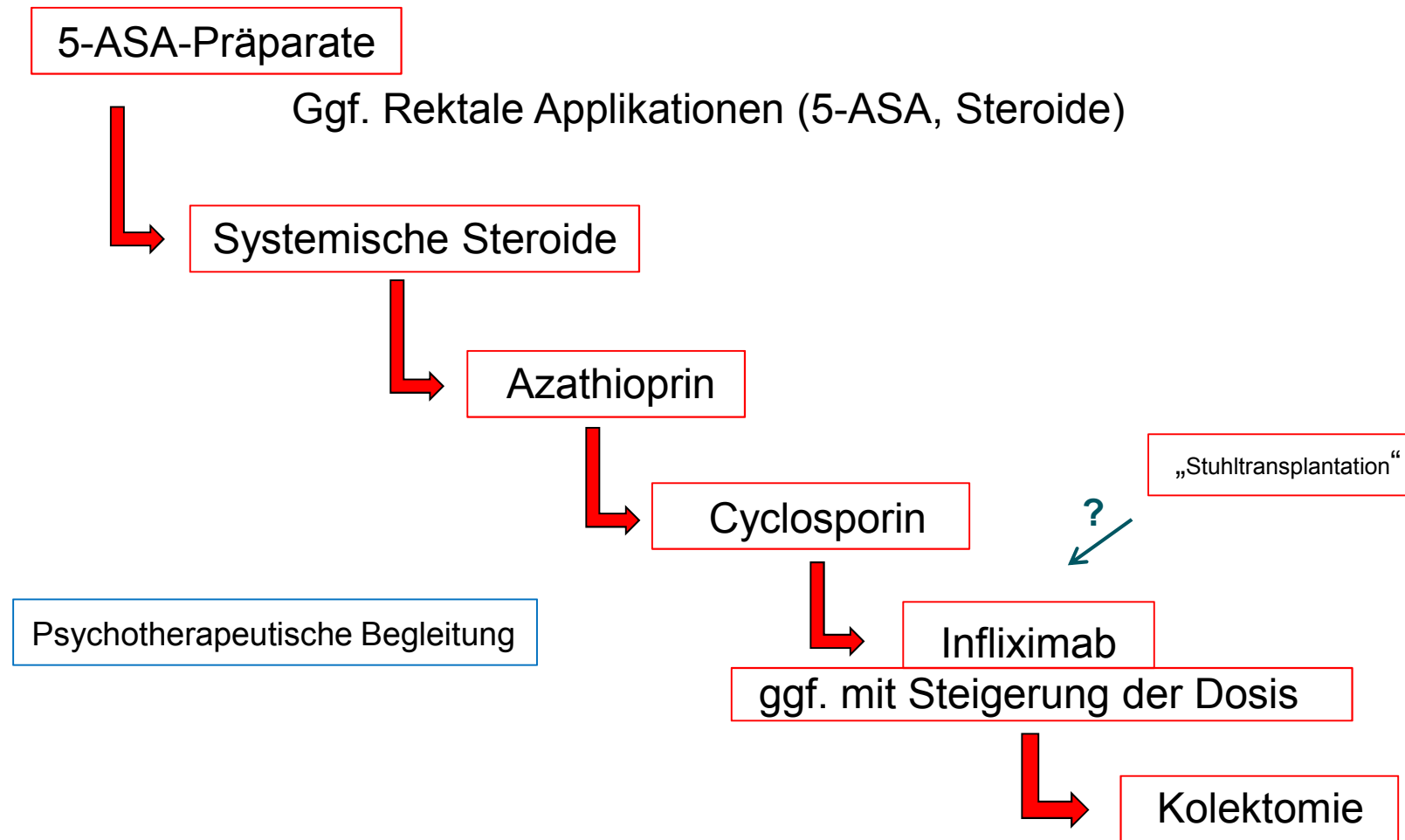
Bradley GM. *Biologics and Therapy* 2012;6:125-134

Authors	Study population	Outcomes measured	Conclusions
Mamula et al ²⁵	9 children	Clinical response (LCAI, PGA) at 2 days and 2 weeks	Median LCAI score decreased from 11 before infusion to 1 at 2 days and 2 weeks after infusion; decreased disease activity in 7 patients by PGA
Mamula et al ²⁶	17 children	Avoidance of colectomy or escalation of medical therapy	14 patients with short-term response; 10 of 16 patients with sustained response (>9 months)
Russell and Katz ²⁷	14 children	Clinical response (LCAI) by week 6	9 patients with sustained decrease of LCAI to ≤ 2
Eidelwein et al ²⁸	12 children	Clinical response (PGA)	9 patients with complete short-term response at 2 weeks, 3 with partial response; 8 patients with long-term response at 6 months
Fanjiang et al ²⁹	27 children	Clinical response (LCAI); avoidance of colectomy and CSs	Successful treatment in 75% of acutely ill and 27% of chronically ill patients; mean follow-up 27 months
Cucchiara et al ³⁰	22 children	Clinical response (LCAI) by week 54	12 responders, 6 partial responders, 4 nonresponders; 7 patients required colectomy
McGinnis and Murray ³¹	40 children	Clinical response (Truelove and Witts criteria)	28 responders, median follow-up 19 months
Hyams et al ³²	52 children	Clinical response (PGA)	CS-free inactive disease in 26%, 27%, 38%, and 21% of patients at 3, 6, 12, and 24 months
Tiemi et al ³³	21 children (7 UC, 14 CD)	Clinical response (clinical manifestations, disease activity indices, CS use) by week 22	18 patients in remission, 3 patients with clinical improvement; significant improvement in disease activity indices; 6 of 15 patients discontinued CSs
Hyams et al ³⁴	60 children	Clinical response (disease activity indices) by week 8	44 responders

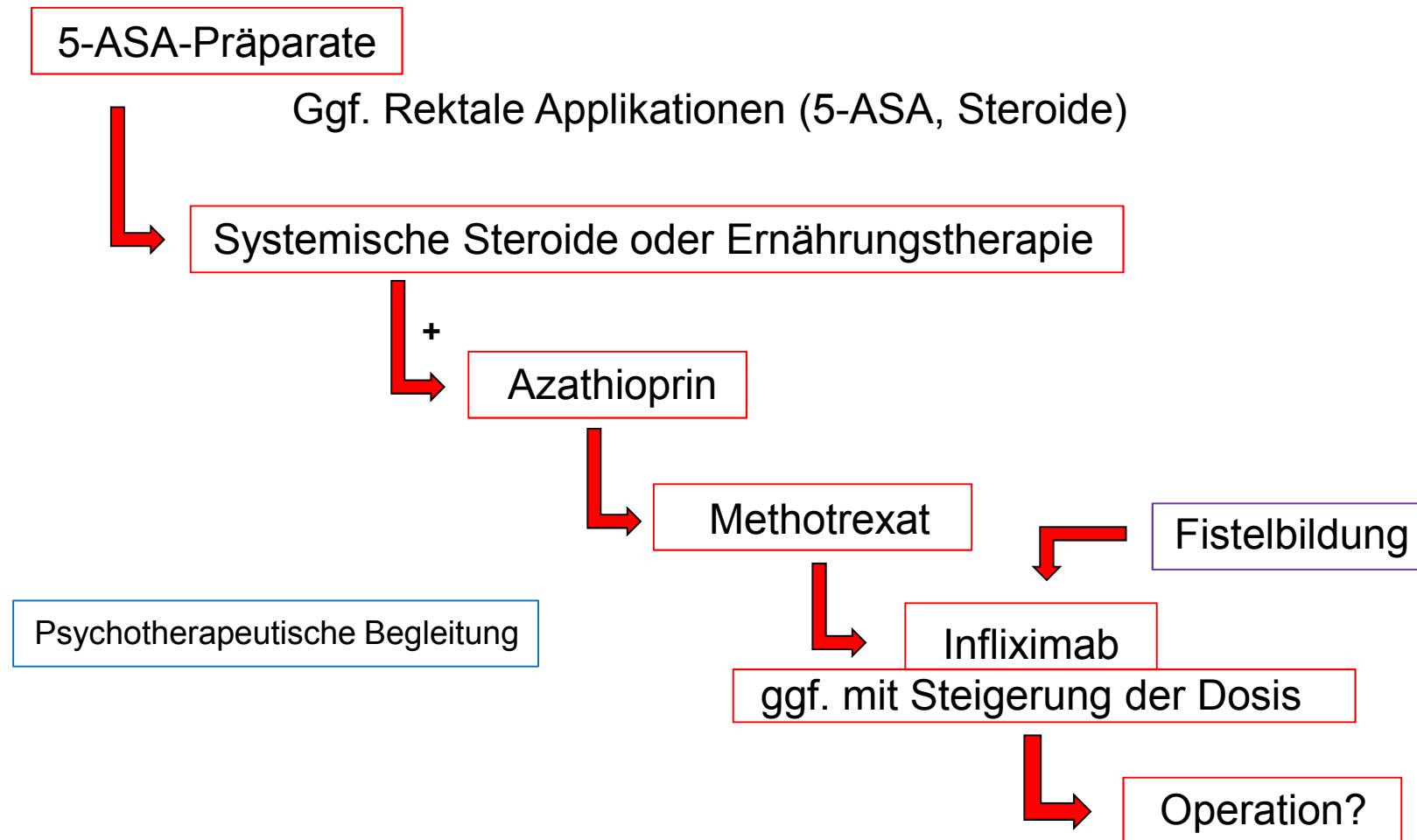
Abbreviations: LCAI, Lichtiger colitis activity index; PGA, physician global assessment; CS, corticosteroid; UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease.

Reguläre Dosis: 0 – 2- 6 Wochen, dann alle 8 Wochen; 5 mg/kg Infusion, ggf. auf 10 mg/kg steigerbar 25

Therapie der Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen



Therapie des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen





Definition und klinische Befunde

Diagnostik

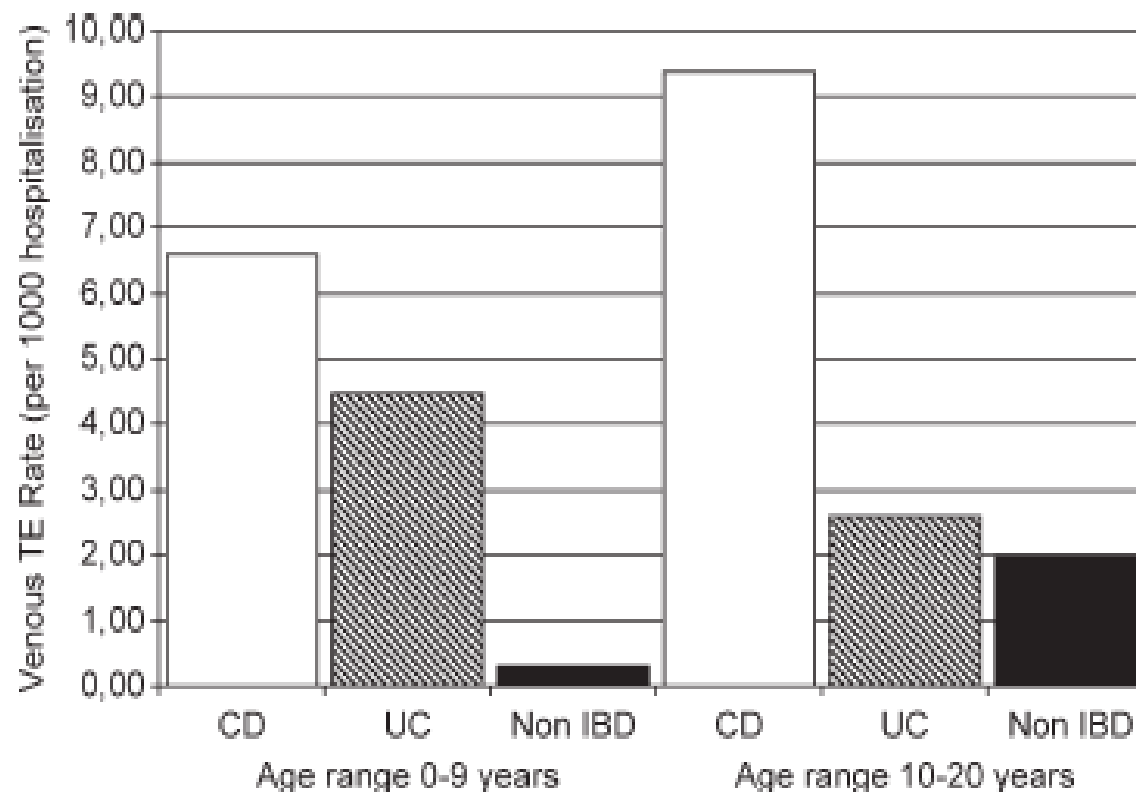
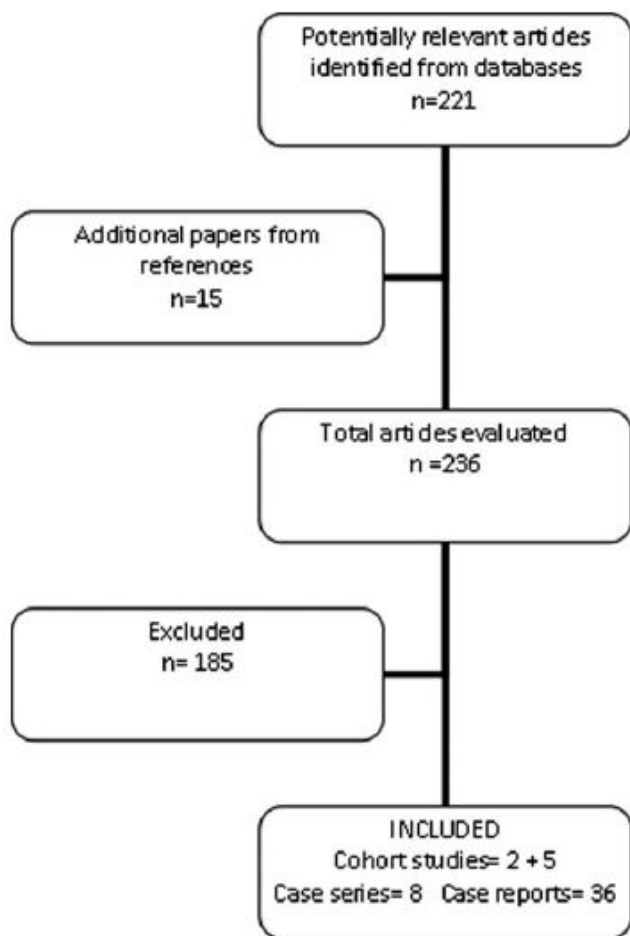
Therapie

Komplikationen

Chirurgische Aspekte

Thromboembolie-Risiko bei Kindern mit CED

Lazzerini et al. Inflamm Bowel Dis 2011; 17:2174



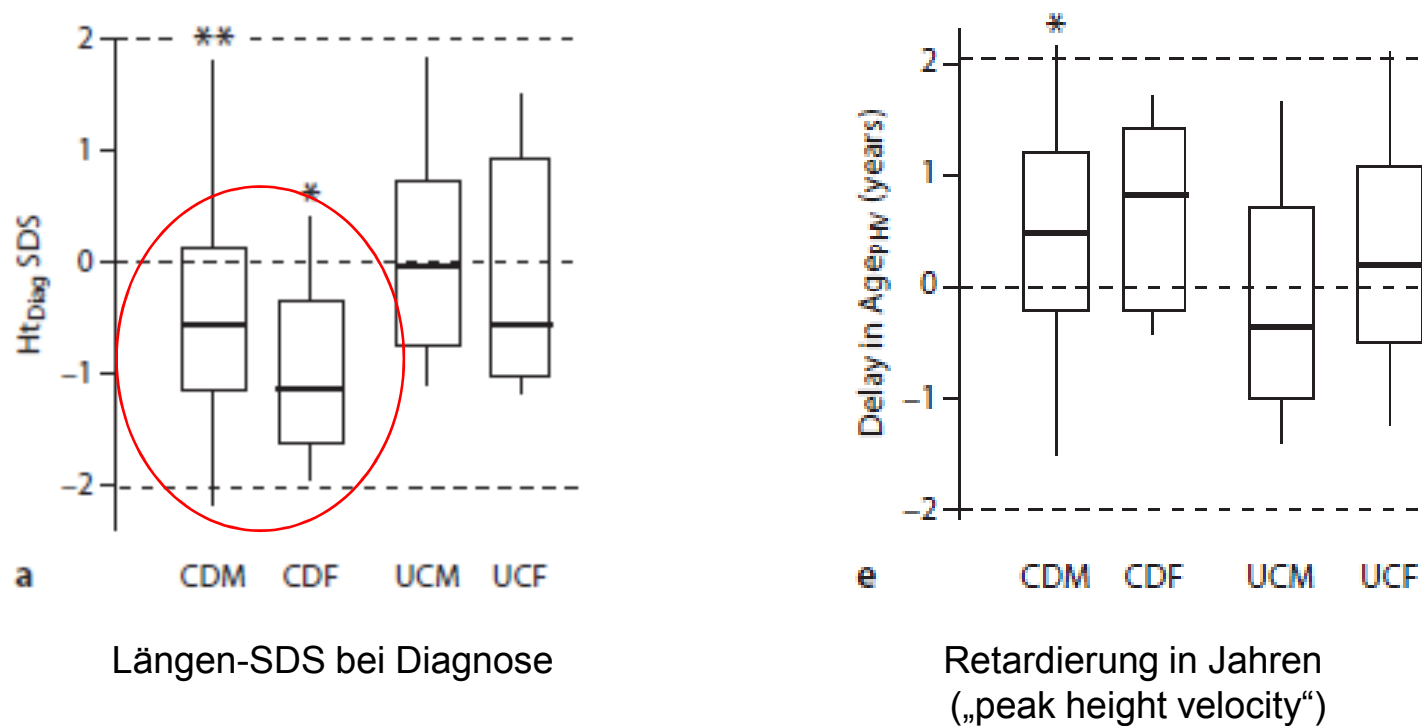
92 identifizierte Fälle, 54% betreffen das ZNS
Epidemiologische Erfassung sinnvoll

Impact of inflammatory bowel disease on pubertal growth



Mason et al. Horm Ers Paediatr 2011; 76:293

41 Pat. mit Morbus Crohn und 26 mit CU, Mediane 10,8-12,8 Jahre



Patienten mit Morbus Crohn mehr betroffen

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



Therapie

**Ursodesoxycholsäure-Dauertherapie
(20 – (25) mg/kg x Tag) in
Kombination mit Therapie der CED**

Innovativ/experimentell: Metronidazol,
Minocyclin, Docosahexansäure (DHA),
Biologicals

Ballon-Dilatation, (Stents)



Definition und klinische Befunde

Diagnostik

Therapie

Komplikationen

Chirurgische Aspekte

Chirurgische Therapie bei CED



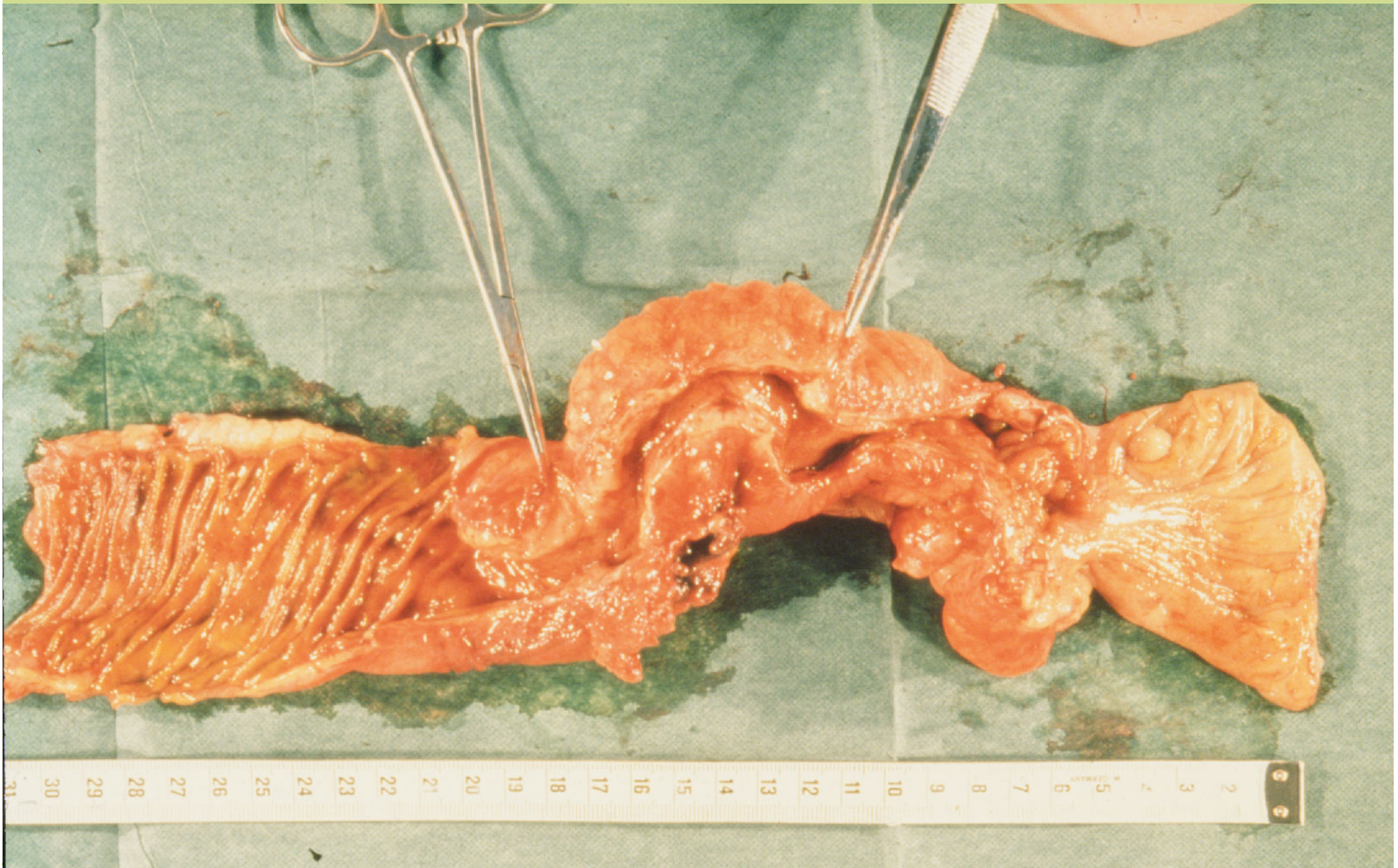
- 1992 – 2007, Madrid
- Morbus Crohn: N=85, davon 12 (**14%**) (12-19 Jahre, Median 14) operiert; Indikationen: Fisteln, Stenosen, schwere anorektale Beteiligung
- In allen Fällen Verbesserung der Symptomatik und Krankheitsaktivität

Barrena et al. Pediatr Surg Int 2011;27:385



Morbus Crohn

Morbus Crohn

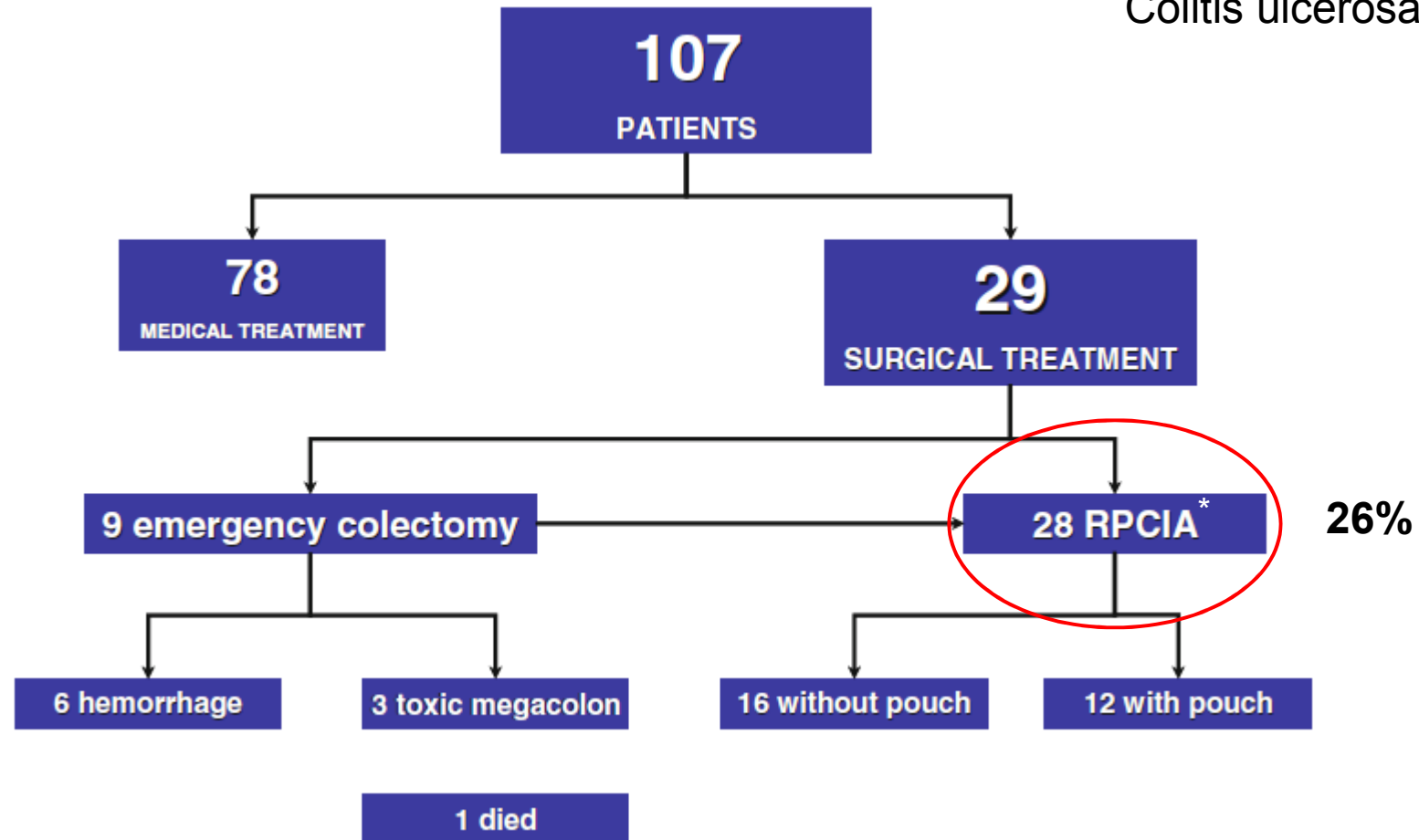


Chirurgische Therapie bei CU



Barrena et al. Pediatr Surg Int 2011;27:385

Colitis ulcerosa



*Restorative proctocolectomy and ileoanastomy

Ein Jahr postoperativ noch Stuhlfrequenzen von 2-13 pro Tag (Mittelwert 6,5), 20% müssen nachts raus

- Frühzeitig an eine chronisch entzündliche Darmerkrankung denken
- Calprotektin im Stuhl hat eine herausragende Bedeutung in der Differentialdiagnose intestinaler Symptome und in der Therapieeffizienzbeurteilung
- Multimodale Behandlung in kompetenten Händen erforderlich, um guten Langzeitverlauf zu erreichen. Enterale Ernährung zur Remissionsinduktion bei M. Crohn Alternative zur Standardtherapie, Biologicals bei Rezidiven in Erwägung ziehen
- Auf Komplikationen achten (PSC, Mangelerscheinungen, Fisteln, Thrombose)
- Das Ziel der Behandlung ist die Remission