Chronisch entzündliche Darmerkrankungen aus Sicht des Pädiaters

Marc A. Sidler[1], Dominque C. Belli[2], Christian P. Braegger[3]

1 Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel
2 Service de Gastroentérologie et Transplantation pédiatriques, Hôpital des Enfants, Genève
3 Abteilung Gastroenterologie und Ernährung, Kinderspital Zürich

Einführung

Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) sind chronische, idiopathische Krankheiten, welche den Magen-Darm-Trakt betreffen und gemeinsam zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gezählt werden. Bis zu 25% der Patienten mit einer CED werden vor dem 20. Lebensjahr diagnostiziert[1]. Während den letzten Jahren haben Inzidenz und Prävalenz dieser Krankheiten weltweit deutlich zugenommen[2]. Entsprechend zeigen epidemiologische Studien auch einen Anstieg der Inzidenz von CED bei Kindern und Jugendlichen[3], wobei die Zunahme von MC wesentlich ausgeprägter ist[4].

Pathogenese

Obwohl während den letzten Jahren grosse Fortschritte im Verständnis der CED erzielt wurden, bleibt die Aetiologie dieser Krankheiten unklar. Man geht heute davon aus, dass in einem genetisch prädisponierten Individuum aus unbekannten Gründen eine Dysregulation des Immunsystems stattfindet und damit eine abnorme Immunantwort auf üblicherweise tolerierte Antigene (gastrointestinale Mikroorganismen) ausgelöst wird (*Abbildung 1*).

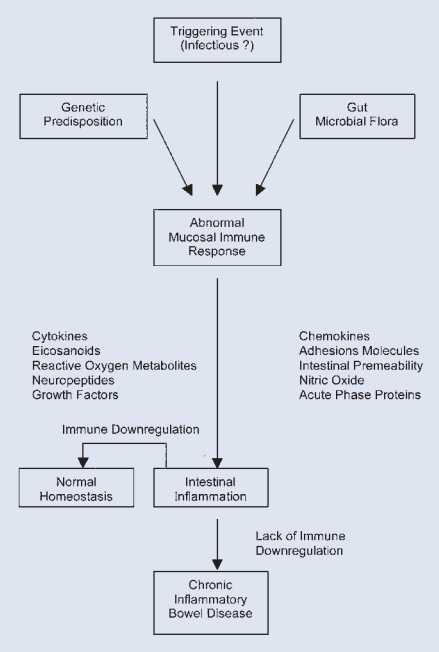


Abbildung 1: Pathogenese der CED
(nach Griffiths A M, Hugot J-P, Inflammatory Bowel Disease. In: Walker A W, Goulet O J, Kleinman R E, Sherman P M, Sanderson I R, Shneider B L, Eds. Pediatric Gastrointestinal Disease, 4th edn. BC Decker Inc, 2004: 791).

Genetische Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung einer CED. So ist eine positive Familienanamnese möglicherweise der wichtigste Risikofaktor an einer CED zu erkranken[5]. Das Risiko bei Verwandten ersten Grades eine CU oder MC zu entwickeln liegt bei 1.6% bzw. 5.2%. In gewissen jüdischen Familien (Askenazi) beträgt das Risiko für einen Nachkommen sogar 10-12.6%[6].
Mit der Entdeckung des NOD2/CARD15 Gen auf Chromosom 16 (NOD: nucleotide oligomerization domain; CARD: caspase activation and recruitment domain) wurden die ersten mit MC assoziierten Genmutationen beschrieben[7]. Verschiedene Studien zeigen einen engen Zusammenhang dieses Genlocus mit bestimmten Phänotypen von MC. Zudem konnte eine Assoziation von NOD2/CARD15-Varianten mit dem Schweregrad von MC in pädiatrischen Patienten beschrieben werden, insbesondere was die Notwendigkeit für eine chirurgische Behandlung betrifft[8].

Klinik

Bauchschmerzen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sind die klassischen Symptome von MC in jeder Altersgruppe[3]. Beim MC manifestieren sich entzündliche Veränderungen entlang des gesamten Magen-Darm-Traktes («von der Lippe bis zum Anus»). So können rezidivierende enorale Aphthen klinische Manifestationen eines MC darstellen. Immer muss anamnestisch und klinisch nach extraintestinalen Manifestationen, wie subfebrilen Temperaturen, Gelenkbeschwerden (Arthritis), Hauterscheinungen (Erythema nodosa) sowie Uveitis gesucht werden. Bei der CU, wo sich per definitionem die meist kontinuierliche Entzündungsaktivität ausschliesslich auf das Kolon beschränkt, ist die blutige Diarrhoe das klassische Leitsymptom.

Zusätzlich zu der klassischen Präsentation treten bei Kindern und Jugendlichen altersspezifische Probleme auf. Diese betreffen das Wachstum, die Pubertätsentwicklung und nicht zuletzt altersspezifische psychologische Faktoren[9]. Über 35% der Kinder mit MC und 6–10% mit CU zeigen eine Verzögerung des Wachstums. Häufig manifestiert sich diese Jahre vor der Diagnosestellung[1]. Erfassen von Grösse, Gewicht und Body-Mass-Index sind unerlässlich im Monitoring von Krankheitsaktivität und Therapieerfolg. Seltener besteht eine Beeinträchtigung des Längenwachstums bei CU, wahrscheinlich aufgrund der in der Regel frühzeitig eingeleiteten Diagnostik beim Auftreten der typischen Beschwerden.
Anhaltende Beeinträchtigung des Wachstums ist oft mit verzögertem Pubertätseintritt und allgemeiner Entwicklungsverzögerung assoziiert.
Niedrige Knochendichte als Folge einer vermehrten Demineralisation durch Malnutrition, chronische Entzündung und Kortikosteroidtherapie ist eine häufige Komplikation. Besonders bei Patienten mit MC muss deshalb auf eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D und Kalzium geachtet werden.
Wie bei allen chronischen Krankheiten, welche Kinder und Jugendliche betreffen, spielen psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle und können die Lebensqualität der einzelnen Individuen stark beeinträchtigen. Häufige Probleme sind verminderte Selbstwertgefühl, soziale Isolation und fehlende Compliance[9].

Diagnostik

Anamnese (Leitsymptome, extraintestinale Manifestationen, Wachstum und Entwicklung), und klinische Untersuchung bilden wichtige Eckpfeiler in der Diagnostik der CED. In den letzten Jahren wurden die bisherigen diagnostischen Möglichkeiten durch verschiedene neuere Untersuchungsmethoden (u. a. Bildgebung mit MRT, Video-Kapsel-Endoskopie, fäkale Entzündungsmarker) ergänzt.

Die laborchemischen Basisuntersuchungen umfassen die Bestimmung von unspezi-

fischen Entzündungsparametern wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSR) sowie ein Blutbild mit Hämoglobin und Thrombozyten. Erhöhte Entzündungsparameter sowie Thrombozytose können auf eine CED hinweisen.
Vielversprechend scheint die Untersuchung von fäkalen Entzündungsmarkern zu sein. Das fäkale Calprotectin, ein Protein, welches bis zu 60% der zytosolischen Proteine von Neutrophilen und Makrophagen ausmacht, zeigt eine ausgezeichnete Spezifität und Sensitivität bei Patienten mit einem entzündlichen Prozess im Magen-Darm-Trakt[10), 11), 12)]. Die Rolle der Calprotectinbestimmung für die Diagnose und das Monitoring bei CED ist jedoch noch nicht klar definiert.
Serologische Marker wie antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) sowie anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper (ASCA) sind wenig spezifisch und sensitiv. Sie spielen deshalb in der Routinediagnostik kaum eine Rolle.

Hilfreich sowohl für Diagnostik wie auch Monitoring sind bildgebende Verfahren wie Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT). Die klassische Magen-Darm-Passage hat deshalb in der Diagnostik von CED deutlich an Stellenwert verloren[13)].
Der Ultraschall als nicht-invasive Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung erlaubt eine verlässliche Aussage über die Darmwanddicke als Ausdruck der intestinalen Entzündungsaktivität[14)]. Auch das MRT ist eine sehr sensitive Untersuchung zur Darstellung der Darmwanddicke sowie Komplikationen wie Stenosen und Fisteln. Die Durchführung erfordert eine Vorbereitung mit oral verabreichtem Kontrastmittel wie zum Beispiel Mannitol oder Polyethylenglykol zur Füllung des Darms[15), 16)]. Häufig benötigt ein MRT im Kindesalter eine Narkose.
Eine neue Untersuchung ist die Video-Kapsel-Endoskopie. Kleinere Studien bei Kindern zeigten, dass diese Untersuchung durchaus auch in dieser Altersgruppe durchführbar ist. Der Vorteil der Kapsel-Endoskopie besteht in der Visualisierung des gesamten Dünndarmes mit Darstellung von kleinsten Läsionen, die auch im MRT nicht entdeckt werden können[17)]. Inwieweit die Video-Kapsel-Endoskopie in der Routine-Diagnostik der CED eine Rolle spielt, ist jedoch noch unklar.

Goldstandard und wichtigster Eckpfeiler in der Abklärung von CED bleiben jedoch nach wie vor Endoskopie und Biopsie. Dabei muss im Rahmen der initialen Diagnostik neben einer Koloskopie mit Ileoskopie auch eine Oeso-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt werden, da beim MC häufig auch der obere Gastrointestinaltrakt betroffen ist[18)]. Neben der direkten Visualisierung der Schleimhaut erlaubt die Endoskopie die Entnahme von Stufenbiopsien. Die histologischen Befunde sind ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik von CED, insbesondere in der Differenzierung zwischen MC und CU.

Trotz den oben beschriebenen Untersuchungsmodalitäten ist eine eindeutige Klassifizierung der CED in MC und CU nicht immer möglich. Diese Fälle werden als Colitis indeterminata (CI) bezeichnet. Je nach Studie werden jedoch oft sehr unterschiedliche Kriterien für diese Klassifizierung verwendet, was zu grossen Unterschieden in der Prävalenz von CI in verschiedenen epidemiologischen Studien führt. In pädiatrischen Arbeiten wird eine Prävalenz von CI von bis zu 30% beschrieben; adulte Studien erreichen eine Prävalenz von 5–10%. Eine möglichst genaue Einteilung in MC oder UC ist jedoch für eine optimale Therapieplanung mitentscheidend. Der kürzlich publizierte Clinical Report der North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) versucht dieses Dilemma mit Hilfe von Empfehlung zur Differenzierung zwischen CU und MC anzugehen[13)].

Therapie

Die optimale Betreuung von Patienten mit CED erfordert eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von pädiatrischen Gastroenterologen mit Allgemeinpädiatern, Kinderchirurgen, Ernährungsberaterinnen, Pflegenden und Psychologen.
Bei der medikamentösen Behandlung muss einerseits zwischen der Therapie zur Remissionsinduktion und andererseits der Behandlung zur Remissionserhaltung unterschieden werden. Entsprechend den unterschiedlichen klinischen Verläufen von MC und CU ergeben sich auch verschiedene Therapieoptionen[19), 9)].

Therapie des Morbus Crohn

Milde Verläufe von MC sprechen möglicherweise auf Aminosalycilate an. Glukokortikosteroide (Prednison, Prednisolon) sind jedoch nach wie vor die am häufigsten erfolgreich eingesetzten Medikamente für die Behandlung eines mässig bis schweren aktiven MC. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten ist die enterale Ernährungstherapie eine Erfolgversprechende Alternative. Dabei wird während 6–8 Wochen ausschliesslich eine elementare oder semielementare Nahrung eingenommen. Eine Metaanalyse von pädiatrischen Studien zeigte, dass diese Therapieform ebenso erfolgreich für die Induktion einer Remission bei Kindern mit aktivem MC war wie die Steroidbehandlung[20), 21)]. Vorteile der Ernährungstherapie sind das Vermeiden der Steroidnebenwirkungen sowie Verbesserung des Ernährungsstatus und Wachstums[22)].
Die enterale Ernährungstherapie beim MC kann deshalb als erste Therapieoption empfohlen werden.
In der Erhaltungstherapie des MC wird primär Azathioprin eingesetzt. Alternativ wird auch Methotrexat verwendet, wobei es bei Kindern und Jugendlichen dazu bisher nur eine kontrollierte Studie gibt[23)].
In den letzten Jahren wurden verschiedene biologische Therapien für die Behandlung des MC entwickelt. Die am besten untersuchte Substanz ist Infliximab – ein chimärer, monoklonaler Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-α. Die Behandlung mit Infliximab bei Erwachsenen mit MC ist inzwischen eine etablierte Standard-Therapie. Auch bei Kindern konnte mittlerweile in verschiedenen Studien eine rasche und klinisch signifikante Entzündungshemmung nachgewiesen werden, insbesondere bei steroid-resistentem und steroid-abhängigem Verlauf sowie bei Fistelbildungen[24–25)].
Offen bleibt nach wie vor die Frage von möglichen Langzeitkomplikationen unter Therapie mit Infliximab, insbesondere das Auftreten von malignen Erkrankungen wie Lymphomen bei kombinierter Therapie mit anderen Immunmodulatoren.
Neuere TNF-α-Blocker wie etwa Adalimumab und Certolizumab werden ebenfalls zunehmend bei Patienten mit MC eingesetzt.
Eine chirurgische Therapiemöglichkeit beim MC ist Patienten mit lokalen Komplikationen (Strikturen, Fistelbildung) sowie Patienten mit therapierefraktärem Verlauf und lokalisiertem kurzsegmentigem Befall vorbehalten.

Therapie der Colitis ulcerosa

Bei Patienten mit CU werden seit vielen Jahrzehnten primär Aminosalicylate (milder Ver-

lauf) und Steroide (moderater bis schwerer Verlauf) eingesetzt. Zur Erhaltungstherapie wird zudem Azathioprin oder 6-Mercaptopurin verwendet. Neuere Studien bei Erwachsenen zeigen, dass auch Infliximab bei moderatem bis schwerem Verlauf Erfolg versprechend sein kann[26]. Eine totale Kolektomie muss bei Patienten mit schwerer und therapierefraktärer Kolitis in Erwägung gezogen werden.

In den letzten Jahren haben Erkenntnisse in der Pathogenese zur Entwicklung von gezielteren Strategien zur Behandlung der CED geführt. Damit kann eine Optimierung von Lebensqualität und Langzeitprognose für Patienten mit diesen chronischen und nach wie vor unheilbaren Krankheiten erreicht werden. Auch in Zukunft müssen jedoch mögliche Langzeitfolgen dieser immunmodulierenden Therapien kritisch evaluiert werden.

Korrespondenzadresse:
Dr. Marc A. Sidler
Abteilung für pädiatrische
Gastroenterologie
Universitäts-Kinderspital
beider Basel (UKBB)
Postfach
4005 Basel
Tel. 061 685 65 65
Fax 061 685 60 09
marc.sidler@ukbb.ch

Referenzen

1) Kim S C, Ferry G D. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. Gastroenterology. 2004; 126: 1550–60.
2) Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 463–79.
3) Griffiths A M. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 509–23.
4) Kugathasan S J R, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population study. J Pediatr 2003; 143: 525–31.
5) Bonen D K, Cho J H. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2003; 124: 521–36.
6) Yang H, McElree C, Roth M P, Shanahan F, Targan S R, Rotter J I. Familial empiric risks for inflammatory bowel disease: differences between Jew and non-Jews. Gut 1993; 34: 517–24.
7) Hogot J P, Puig P L, Goer-Rousseau C, Olson J M, Lee J C, Beaugerie L. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nuture 1996; 379: 821–3.
8) Russell R K, Drummond H E, Nimmo E E, Anderson N, Smith L, Wilson D C, Gillett P M, McGrogan P, Hassan K, Weaver L T, Bisset M, Mahdi G, Satsangi J. Genotype-phenotype ananlysis in childhood-onset Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 955–64.
9) Dubinsky M C. New patients: should children be treated differently? Colorectal Dis 2006; 8 Suppl 1: 15–9.
10) Bunn S K, Bisset W M, Main M J, Golden B E. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2001; 32: 171–7.
11) Bunn S K, Bisset M, Main M J C, Golden B E. Faecal calprotectin as a marker of gastrointestinal inflamation during the first year of life. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2000; 31: 43.
12) Canani R B, De Horatio L T, Terrin G, Romano M R, Miele E, Staiano A, Rapacciuolo L, Polito P, Bisesti V, Manguso F, Vallone G, Sodano A, Troncone R. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2006; 42: 9–15.
13) Bousvaros A, Antonioli D A, Colletti R B, Dubinsky M C, Glickman J N, Gold B D, Griffiths A M, Jenvon G P, Higuchi L M, Hyams J S, Kirschner B S, Kugathasan S, Baldassano R N, Russo P A. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44: 653–74.
14) Bremner AR G M, Argent JD, Fairhurst JJ, Beattie RM. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. Pediatr Radiol 2006; 36: 947–53.
15) Magnano G, Granata C, Barabino A, Magnaguagno F, Rossi U, G. C M, Toma P. Polyethylene glycol and contrast-enhanced MRI of Crohn's disease in children: preliminary experience. Pediatr Radiol 2003; 33: 385–91.
16) Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, Dugougeat-Pilleul F, Lachaux A, Valette P J. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 803–8.
17) Albert J G, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Göbel C M, Lotterer E, Nietsch H H, Behrmann C, Fleig W E. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enterolysis. Gut 2005; 54: 1721–7.
18) Castellaneta S P, Afzal N A, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch S H, Walker-Smith J A, Thomson M, Srivistrava A. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 257–61.
19) Rufo P A, Bousvaros A. Current therapy of inflammatory bowel disease in children. Pediatr Drugs 2006; 8: 279–302.
20) Heuschkel R B, Menache C C, Megerian J T, Baird A E. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 8–15.
21) Zachos M, Tondeur M, Griffiths A M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001.
22) O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 561–73.
23) Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard J P, Turck D, Ruemmele F M. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 1053–7.
24) Baldassano R N, Braegger C P, Escher J C. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 833–8.
25) Kugathasan S, Werlin S L, Martinez A, Rivera M T, Heikenen J B, Binion D G. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3189–94.
26) Rutgeerts P, Sandborn W J, Feagan B G, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer S B, Lichtenstein G R, de Villiers W J, Present D, Sands B E, Colombel J F. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New England Journal of Medicine 2005; 353: 2462–76.