

CED IM KINDESALTER: ZENTRALE ASPEKTE FÜR DIE KINDERÄRZTLICHE PRAXIS

Giovanna Alfano, Andreas Nydegger

Der Originalartikel wurde auf Französisch verfasst.

Übersetzung: Weiss traduction Genossenschaft



Giovanna Alfano

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2026.3.6>

Hintergrund

- Inzidenz und Prävalenz von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) im Kindesalter nehmen weltweit zu. Schätzungen zufolge betreffen 15–20 % dieser Diagnosen Personen zwischen 0 und 18 Jahren. Schweregrad und Ausdehnung sind im pädiatrischen Alter in der Regel gravierender als bei Erwachsenen.
- Die Wahl der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Phänotyp und der Risikobewertung.
- Die therapeutischen Zielsetzungen haben sich gewandelt und gehen nun über die klinische Remission hinaus («Treat-to-Target»-Strategie). Entsprechend werden die Patient:innen engmaschiger denn je überwacht und profitieren von einer multimodalen Verlaufskontrolle mit Bluttests, Bestimmung des fäkalen Calprotectins und bildgebenden Verfahren, unter anderem der Ultraschalluntersuchung des Darms.
- Neuartige Behandlungsoptionen umfassen immer mehr Wirkstoffklassen (Biologika und niedermolekulare Verbindungen) mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. In der Pädiatrie sind nach wie vor ausschliesslich TNF α -Antagonisten zugelassen; andere Wirkstoffe können nach Ermessen im Einzelfall zulassungsüberschreitend angewendet werden.
- Bei der Behandlung der CED (insbesondere Morbus Crohn) geht die Tendenz allgemein hin zu einem frühzeitigeren Einsatz von Biologika.
- In Zukunft ist eine zunehmende Personalisierung der Behandlungen zu erwarten.

1. Definition: Morbus Crohn vs. Colitis ulcerosa (oder einfach CED?)

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) zeichnen sich durch eine chronisch-rezidivierende Entzündung des Verdauungstrakts aus.

Klassischerweise werden sie auf der Grundlage anerkannter klinischer, endoskopischer und histo-

logischer Kriterien in zwei voneinander abgrenzbare Entitäten unterteilt: Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU)⁽¹⁾. Bisweilen kann diese Dichotomie allerdings die Vielfalt der beobachteten klinischen Bilder, insbesondere in der Pädiatrie, nicht hinreichend abbilden. Etwa 10–15 % der Kinder weisen anfänglich nicht zuordenbare Formen auf⁽²⁾, die unter dem Begriff «unklassifizierte CED» (Colitis indeterminata) zusammengefasst werden. Diese Formen zeichnen sich durch intermediäre Phänotypen aus und lassen sich allenfalls im weiteren Verlauf folgediagnostisch der einen oder anderen Entität zuordnen. Diese Wandlungsfähigkeit lässt vermuten, dass eher von einem Kontinuum als von streng abgrenzbaren Entitäten auszugehen ist. Diagnostische Umsicht und eine regelmässige Neubeurteilung des Phänotyps sind daher angezeigt⁽³⁾.

1.1 Sehr frühmanifeste (unter anderem monogenetische) Formen

Eine besondere Kategorie bilden die «sehr frühmanifesten CED», die sich definitionsgemäss vor dem vollendeten 6. Lebensjahr manifestieren.

Bei diesen liegt in rund 20 % der Fälle eine monogenetische Ätiologie vor. Solche monogenetischen Erkrankungen drücken sich meist in primären Immundefekten oder Schädigungen der Epithelbarriere aus, die das klinische Bild einer CED nachahmen. Bislang ist für mehr als 100 Gene ein entsprechender Zusammenhang bekannt. Die Erkennung dieser monogenetischen Formen hat wichtige therapeutische Implikationen. Je nach festgestellter genetischer Anomalie kommen zusätzliche Therapieoptionen in Betracht, unter anderem spezifische medikamentöse Therapien oder eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

2. Epidemiologie: «Epidemische» Zunahme pädiatrischer CED

Bei weltweiter Betrachtung ist die Inzidenz pädiatrischer CED in den letzten 25 Jahren in Europa und Nordamerika stark angestiegen und liegt bei etwa 2 bis 10 Fällen pro 100 000 Kinder jährlich⁽⁴⁾. Dieser Anstieg betrifft vor allem ältere Kinder und Jugendliche⁽⁵⁾. Dagegen scheint die Inzidenz frühmanifesten Formen mit rund 1,5 auf 100 000 Kinder pro Jahr stabil zu sein⁽⁶⁾.

Korrespondenz:
giovanna.alfano@chuv.ch

Zudem ist bei Kindern die Inzidenz von MC etwa doppelt so hoch wie die von CU, während bei Erwachsenen beide mit vergleichbarer Inzidenz auftreten⁽⁴⁾.

Patient:innen, bei denen im pädiatrischen Alter eine CED diagnostiziert wird, weisen in der Regel einen höheren Schweregrad und eine grössere Ausdehnung der Krankheit auf als erwachsene Betroffene. Ein charakteristisches Merkmal sind die Auswirkungen auf Wachstum und Pubertät.

Die Pathophysiologie der CED ist multifaktoriell und beruht auf dem Zusammenspiel von genetischer Veranlagung, Immundysregulation, Störungen der Darmmikrobiota und äusseren Einflüssen. Die rasante Zunahme der Inzidenz, die sich teilweise durch die besseren diagnostischen Möglichkeiten erklärt, lässt vermuten, dass Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Ein ausschlaggebender Faktor ist dabei die Verwestlichung des Lebensstils, insbesondere eine Ernährungsweise, die reich an hochverarbeiteten Lebensmitteln und gesättigten Fettsäuren ist und arm an Ballaststoffen. In den Entwicklungsländern steigt die CED-Inzidenz parallel mit der Übernahme westlicher Lebensweisen an. Es ist erwiesen, dass die Ernährung die Zusammensetzung und Funktionalität der Darmmikrobiota beeinflusst und Auswirkungen auf die intestinale Immunantwort hat⁽⁷⁾.

3. Das Instrumentarium für Diagnose und Verlaufskontrolle

Die frühzeitige Diagnose von CED ist für die Prävention von Folgeerkrankungen wie Mangelernährung unerlässlich und ermöglicht die rasche Therapieeinleitung. Insbesondere atypische klinische Krankheitsbilder werden oft erst spät diagnostiziert. Bei positiver Familienanamnese (häufig, in bis zu 25 % der Fälle⁽⁸⁾) sollte die Verdachtsdiagnose naheliegen.

Die diagnostische Abklärung muss im Rahmen eines multimodalen Ansatzes erfolgen, der Anamnese und körperliche Untersuchung, Blut- und Stuhlanalysen sowie bildgebende Untersuchungen umfasst.

Bestätigt wird die Diagnose anhand einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts und einer Ileokoloskopie mit systematischen Biopsien aller untersuchten Segmente, einschliesslich der makroskopisch unauffälligen Bereiche, um die diagnostische Sensitivität zu optimieren⁽¹⁾. Die Behandlung sollte erst nach dieser umfassenden Abklärung eingeleitet werden.

Im Anschluss an die Diagnose ermöglicht die pädiatrische Paris-Klassifikation bei CED die Klärung des Phänotyps und erleichtert die prognostische Einschätzung und die Wahl der Behandlung⁽⁹⁾. Im Zuge internationaler Bemühungen, namentlich unter Federführung der IOIBD (International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Diseases), soll in naher Zukunft eine einheitliche CED-Klassifikation für Erwachsene und Kinder entstehen, die auch dynamische

Daten (Krankheitsdauer, Verlauf) berücksichtigt, um mittels differenzierterer Stratifizierung eine personalisierte Versorgung zu ermöglichen⁽³⁾.

Zur Bestimmung des Schweregrads und zur Verlaufskontrolle von CED stehen bei CU der PUCAI-Score (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) und bei MC der wPCDAI (Weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index) zur Verfügung.

3.1 Blutbiochemie

Ein entzündliches Syndrom (Anstieg von CRP und BSG), Anämie, Thrombozytose und Hypoalbuminämie können Hinweise auf eine CED sein. Allerdings schliesst das Fehlen dieser Laborauffälligkeiten eine CED nicht aus⁽¹⁰⁾. Diese Parameter werden auch im Rahmen der Verlaufskontrolle wiederholt getestet, da sie mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

3.2 Fäkales Calprotectin

Das fäkale Calprotectin ist ein in Neutrophilen vorkommendes Protein und als nicht-invasiver Biomarker beim Nachweis einer Darmentzündung äusserst hilfreich. Der Test weist eine hohe Sensitivität auf und korreliert gut mit der endoskopischen Krankheitsaktivität⁽¹¹⁾. Eine niedrige Calprotectin-Konzentration ($< 50 \mu\text{g/g}$) besitzt einen ausgezeichneten negativen prädiktiven Wert und gestattet daher die Abgrenzung einer CED von nicht-entzündlichen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom. Bei einer CED liegen die Konzentrationen in der Regel über $200 \mu\text{g/g}$, bisweilen gar über $1000 \mu\text{g/g}$. Bei isoliertem Befall des oberen Gastrointestinaltraktes werden in sehr seltenen Fällen auch normale Werte gemessen. Zu beachten ist, dass Calprotectin altersabhängig ist; bei Säuglingen und Kleinkindern lassen sich entsprechend der Reifung des intestinalen Immunsystems erhöhte Calprotectinwerte beobachten.

Mit der immer breiteren Verfügbarkeit dieses Tests wächst auch das Risiko falsch-positiver Ergebnisse und unnötiger Zuweisungen zur fachärztlichen Beurteilung. Dies liegt daran, dass verschiedene Störungen, insbesondere akute Magen-Darm-Infektionen, sowie bestimmte Behandlungen, vor allem mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern, zu einem Anstieg von Calprotectin führen können.

Neben seiner diagnostischen Bedeutung ist das fäkale Calprotectin auch in der Verlaufskontrolle ein aussagekräftiger Parameter. Es ermöglicht die Beurteilung des Therapieansprechens und die frühzeitige Erkennung von Rezidiven. Point-of-Care- und Selbsttests machen ihn noch vorteilhafter für die klinische Praxis und erleichtern die regelmässige Verlaufskontrolle.

3.3 Endoskopie

Die Endoskopie findet neben der Erstabklärung auch wiederholt Anwendung, um im Rahmen der Verlaufskontrolle das therapeutische Ansprechen (insbesondere auf Biologika) zu beurteilen, zur Krebsfrüherkennung nach 10-jähriger Krankheitsdauer (bei Kolonbefall) und vor der Transition in die Erwachsenenversorgung.

3.4 Bildgebung (MRT, US, Kapselendoskopie)

Diese Untersuchungen werden nach dem klinischen Ermessen der Gastroenterologin oder des Gastroenterologen veranlasst. Die verschiedenen Modalitäten ergänzen sich, und die Einbindung dieser Daten ermöglicht eine genaue Beurteilung des klinischen Phänotyps und der Krankheitsausdehnung. Die MRT-Enterographie gestattet insbesondere die Charakterisierung von Dünndarmbefall und allfälligen Komplikationen wie proximalen Darmstenosen und -dilatationen, Fisteln oder Abszessen bei Patient:innen mit MC. Ein Bereich mit vielversprechendem Entwicklungspotenzial ist der Point-of-Care-Ultraschall des Darms, der schnelle Messungen von Darmwanddicke, Hyperämie und Entzündungszeichen des mesenterialen Fettgewebes ermöglicht und so zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle bei den Patient:innen⁽¹²⁾ beiträgt. Die Hauptvorteile des Ultraschalls sind seine Nichtinvasivität und Reproduzierbarkeit sowie die Durchführbarkeit direkt am Patientenbett.

Die Kapselendoskopie kommt in Betracht bei unklarer Diagnose und bei starkem Verdacht auf einen Dünndarmbefall, der mit der Standardendoskopie nicht zugänglich ist.

3.5 Gentests

Ein systematisches, breit angelegtes genetisches Screening gibt es bei CED nicht. Genetische Untersuchungen sind hauptsächlich den sehr frühmanifesten Formen (insbesondere vor Vollendung des 2. Lebensjahres), den schweren oder atypischen Phänotypen sowie Fällen mit Verdacht auf einen Immundefekt vorbehalten.

4. Änderung der Behandlungsstrategie: «Treat-to-Target»

In den letzten zehn Jahren hat sich die Zielsetzung der Behandlung bei CED hin zur objektiven Entzündungskontrolle verschoben. In diesem Zusammenhang hat sich die «Treat-to-Target»-Strategie durchgesetzt. Dabei wird regelmässig der Stand in Bezug auf das Erreichen festgelegter Therapieziele beurteilt und die Behandlung frühzeitig entsprechend angepasst. Die aktuellen internationalen Empfehlungen der IOIBD definieren kurzfristige Ziele, wie klinische Remission und Normalisierung von CRP und Calprotectin, sowie längerfristige Zielsetzungen, unter anderem Schleimhautheilung, Komplikationsprävention, Verhinderung von Wachstumsretardierung und Verbesserung der Lebensqualität⁽¹³⁾.

5. Therapieoptionen

Die wichtigsten verfügbaren Behandlungsmodalitäten, auf die in den nächsten Abschnitten eingegangen werden soll, sind die Ernährungstherapie, vor allem bei MC, sowie die Pharmakotherapie.

Eine Operation ist nach wie vor in bestimmten Situationen indiziert (Versagen der medizinischen Behandlung, ausgedehnte oder komplizierte Stenosen, komplexe fistulierende Erkrankung, intraabdominaler

Abszess, schwere perianale Beteiligung), allerdings wurde von dieser Möglichkeit in den letzten Jahrzehnten angesichts frühzeitiger Diagnosen und der Verbreitung neuer Behandlungsmöglichkeiten insgesamt seltener Gebrauch gemacht. Innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnose wird bei etwa einem Drittel der MC-Patient:innen ein chirurgischer Eingriff zur Kolektomie erforderlich, verglichen mit etwa einem Fünftel der CU-Patient:innen, mit rückläufiger Tendenz in den jüngeren Kohorten⁽¹⁴⁾.

Gleichzeitig gewinnt die interventionelle Endoskopie zunehmend an Bedeutung. Die endoskopische Ballondilatation stellt bei ausgewählten Patient:innen mit kurzen Darmstenosen (< 5 cm), die endoskopisch erreichbar sind, mittlerweile eine anerkannte Alternative zur Operation dar.

5.1 Ernährungstherapie: exklusive (und partielle) enterale Ernährung

Die Ernährungstherapie findet ausschliesslich beim MC Anwendung. Für den Einsatz bei CU gibt es keine Evidenz.

Die exklusive enterale Ernährung (EEN) besteht in einer Flüssigdiät auf Basis hochmolekularer Formelnahrung und wird unter Aufsicht von pädiatrischen Gastroenterolog:innen und spezialisierten Ernährungsberater:innen ab der Diagnose sechs bis acht Wochen lang entweder oral oder erforderlichenfalls über eine transnasale Sonde verabreicht.

Die EEN wird von den europäischen Leitlinien (ECCO-ESPGHAN) bei Kindern mit luminalem MC mit geringem bis mittlerem Risiko als Erstlinientherapie für die Induktion anstelle von Kortikosteroiden empfohlen⁽¹⁵⁾. Tatsächlich haben mehrere Studien belegt, dass die EEN in Bezug auf die Remissionsinduktion bei dieser Kategorie von Patient:innen genauso wirksam ist wie Kortikosteroide^(16,17) und es ermöglicht, ohne die Nebenwirkungen der Kortikotherapie, den Ernährungszustand zu verbessern. Zu den Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Ansprechen auf die Induktion mittels EEN gehören ein höheres Alter (> 15 Jahre) sowie eine zum Diagnosezeitpunkt klinisch ernste Erkrankung⁽¹⁸⁾.

Es gibt Berichte über Adhärenzprobleme bei EEN, insbesondere aufgrund von mangelnder Schmackhaftigkeit⁽¹⁹⁾. Daher wurden weitere Ernährungsstrategien entwickelt. Die Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) beispielsweise ist eine strukturierte Diät, bei der auf bestimmte Lebensmittel oder Nahrungsbestandteile, die im Verdacht stehen, Darmentzündungen und Dysbiose zu fördern (rotes Fleisch, Gluten, hochverarbeitete Lebensmittel), verzichtet wird. Zwei randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die CDED in Kombination mit partieller enteraler Ernährung (PEN) eine vergleichbare klinische Remission induzieren kann wie die EEN, bei langfristig besserer Verträglichkeit und Adhärenz^(7,20). Entsprechend wurden auch mit der sogenannten «Tasty & Healthy»-Diät vielversprechende Ergebnisse erzielt⁽²¹⁾.

Leider ist die EEN mit den günstigen Veränderungen, die sie induziert, nur eine kurzzeitige Option. Dementsprechend berichten manche Studien von einer Rezidivrate von 67 % ein Jahr nach Wiederaufnahme der gewohnten Ernährung⁽²²⁾.

5.2 Pharmakotherapie: Fokus auf Biologika und niedermolekulare Verbindungen

Zu den medikamentösen Therapien gehören entzündungshemmende Mittel wie Steroide und Aminosalicylate, Immunmodulatoren, Biologika sowie niedermolekulare Verbindungen.

Was Steroide und ihre Bedeutung für die Induktion beim pädiatrischen MC betrifft, sei angemerkt, dass diese zugunsten der EEN und der Biologika abgenommen hat. Bei mittelschweren bis schweren Formen von CU werden sie jedoch weiterhin zur Induktion eingesetzt. In der Erhaltungstherapie dürfen sie hingegen nicht verwendet werden.

In den letzten zehn Jahren kam eine wahre Flut von neuen Therapeutika (Biologika und niedermolekulare Verbindungen) auf den Markt. Allerdings sind davon nur zwei Biologika – Infliximab und Adalimumab aus der Familie der TNF α -Antagonisten – bei Kindern zugelassen.

Die Zulassung neuer Therapeutika für pädiatrische CED dauert im Vergleich zur Zulassung für Erwachsene erheblich länger, durchschnittlich schätzungsweise 6 bis 10 Jahre⁽²³⁾. Aufgrund dieser

Verzögerung wird häufig – bei fast 18 % der pädiatrischen Patient:innen – zulassungsüberschreitend verschrieben⁽²⁴⁾. Damit werden Kinder älteren, potenziell weniger wirksamen oder toxischeren Arzneimitteln ausgesetzt, was eine unzureichende Entzündungskontrolle und ein erhöhtes Komplikationsrisiko mit sich bringt und sowohl klinische als auch ethische Fragen aufwirft. Die Fachgesellschaften plädieren für eine schnellere Extrapolation der Erwachsenenendaten auf Kinder, insbesondere auf die Altersgruppe über 12 Jahre, sofern Wirkungsmechanismus und pharmakokinetisches Profil vergleichbar sind⁽²³⁾.

Die Wirkmechanismen dieser neuartigen Therapien bestehen bei manchen Wirkstoffen in der Blockade von Zytokinen, die entweder direkt erfolgt – z.B. bei Antikörpern gegen TNF α oder bei IL-12/23-Inhibitoren wie Ustekinumab – oder indirekt durch Hemmung der Zytokin-vermittelten Signalübertragung, wie im Fall von Januskinase-Inhibitoren (JAKi). Integrin-Inhibitoren wie das gegen das $\alpha 4 \beta 7$ -Integrin gerichtete Vedolizumab hemmen dagegen die Diapedese von Lymphozyten aus dem Blutkompartiment in den Darm und wirken somit selektiv auf Darnebene. Abbildung 1. Zeigt die für pädiatrische CED verfügbaren Biologika und niedermolekularen Verbindungen und den jeweiligen Wirkmechanismus.

5.2.1 TNF α -Antagonisten

Der Einsatz von TNF α -Hemmern bei pädiatrischen CED hat rasch zugenommen, mit einem Anstieg der Prävalenz von 5,1 % im Jahr 2007 auf 27,1 % in 2017⁽²⁵⁾.

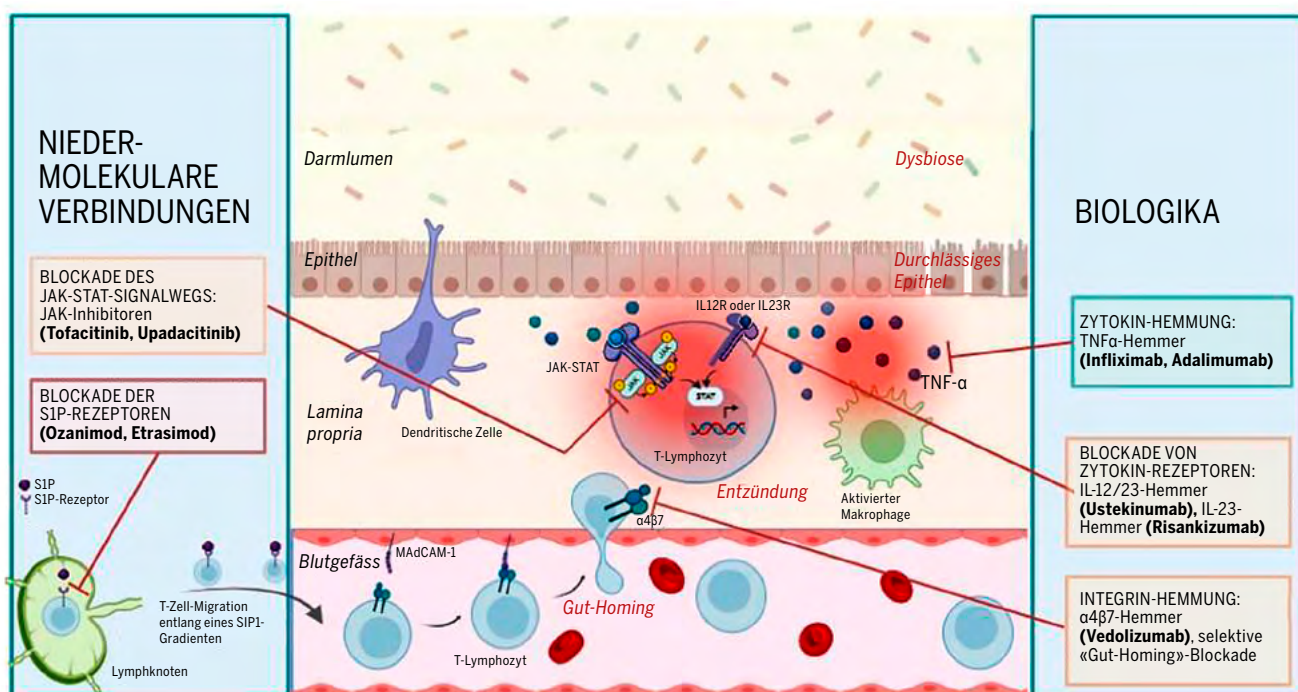


Abbildung 1. Therapeutische Optionen bei pädiatrischen CED und Wirkmechanismen.

TNF α -Antagonisten (grün) sind bis heute die einzigen offiziell zugelassenen Therapieoptionen bei Kindern. Ihre Wirkung beruht auf der Blockade eines zentralen inflammatorischen Zytokins. Für andere Biologika (orange) liegt zunehmend Evidenz vor, ohne formelle Zulassung für die pädiatrische Anwendung. In dieser Gruppe modulieren IL12/23-Antagonisten die T-Lymphozyten-Antwort, während Integrin-Inhibitoren die Rekrutierung von Lymphozyten in die Darmschleimhaut selektiv einschränken («Gut-Homing»). Niedermolekulare Verbindungen (rot) schliesslich sind in der Pädiatrie noch kaum evaluiert. Dazu gehören JAK-Inhibitoren und S1P-Rezeptor-Modulatoren, die jeweils an den intrazellulären Zytokin-Signalwegen und der von den Lymphknoten ausgehenden Rezirkulation der Lymphozyten ansetzen.

Die aktuellen pädiatrischen Empfehlungen sehen die Einleitung einer Behandlung mit TNF α -Hemmern bei Kindern mit MC vor, wenn herkömmliche Therapien (EEN, Immunmodulatoren) versagen, oder auch als Erstlinientherapie bei Patient:innen, bei denen das Risiko von Komplikationen im weiteren Verlauf sehr hoch ist. Zu den Prädiktoren für einen komplizierten Verlauf gehören beispielsweise perianale Beteiligung oder Wachstumsretardierung⁽¹⁵⁾. Bei Kindern mit CU wird eine Behandlung mit TNF α -Inhibitoren nur empfohlen, wenn herkömmliche Therapieoptionen (Kortikosteroide, 5-ASA, Immunmodulatoren) versagt haben⁽²⁶⁾.

- Optimierungsstrategien bei TNF α -Inhibitoren: Kombinationstherapie mit Immunmodulatoren, TDM

TNF α -Inhibitoren sind wirksame Medikamente, bei denen das grösste Problem in der Aufrechterhaltung dieser Wirksamkeit besteht. Neben dem primären Nichtansprechen, das bei etwa 10–20 % der Patient:innen beobachtet wird, kommt es bei 30–40 % im weiteren Verlauf zu einem sekundären Verlust des Ansprechens, der hauptsächlich mit der Immunogeni-

tät, d.h. der Bildung von Antikörpern gegen das Arzneimittel, zusammenhängt^(27,28). Eine erste Strategie zur Verbesserung der längerfristigen Wirksamkeit durch Reduktion der Immunogenität ist die (meist vorübergehende, 6- bis 12-monatige) Kombination von Infliximab mit einem Immunmodulator (in der Praxis Azathioprin)^(15,29). Bei Adalimumab wird diese Strategie nicht empfohlen.

Eine weitere Strategie, die zunehmend Verbreitung in der klinischen Praxis findet, ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM). Hierbei werden laufend der Medikamentenspiegel und das mögliche Vorliegen von Anti-Drug-Antikörpern kontrolliert, um die Strategie zeitnah anzupassen (Dosiserhöhung, Verkürzung der Verabreichungsintervalle, zusätzliche Gabe eines Immunmodulators oder Umstellen auf einen anderen Wirkstoff). Das TDM kann «reaktiv» bei Verlust des Ansprechens oder aber «proaktiv», d.h. unabhängig von der Krankheitsaktivität, erfolgen. Während sich das reaktive TDM bereits bewährt hat, liegen zum proaktiven TDM bislang nur begrenzte pädiatrische Daten vor, die aber auf einen potenziellen Nutzen hindeuten, insbesondere am Ende der Induktion⁽³⁰⁾. Die europäi-

Therapeutische Klasse	Wichtigste Nebenwirkungen	Überwachen auf
Aminosalicylat (5-ASA)	Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, interstitielle Nephritis (selten)	• Labor: Nierenfunktion
Kortikosteroide	Adipositas, Wachstumsretardierung, Stoffwechselstörungen, Hypertonie, psychische Störungen	• Klinik: Gewicht, Grösse, Blutdruck, Überwachung auf Infektionen • Labor: Glukose, Lipidprofil
Methotrexat	Übelkeit, Mukositis, Myelosuppression, Hepatotoxizität, Infektionen, Teratogenität	• Klinik: Verhütungsberatung (je nach Alter), Überwachung auf Infektionen • Labor: Blutbild, Leberprofil
Thiopurine (Azathioprin)	Myelosuppression (erhöhtes Risiko bei TPMT-Mangel), Infektionen, Hepatotoxizität, akute Pankreatitis, Lymphomrisiko (selten, erhöhtes Risiko bei EBV-naiven Jugendlichen)	• Klinik: Überwachung auf Infektionen • Labor: TPMT-Enzymaktivität (bei der Diagnose), EBV-Serologie (bei der Diagnose), Metaboliten, Blutbild, Leberprofil, Lipase
TNFα-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab)	Infektionen (einschliesslich opportunistische Infektionen, Tuberkulose), Infusionsreaktionen, paradoxe Psoriasis, medikamenteninduzierter Lupus (selten)	• Klinik: Überwachung auf Infektionen • Labor: Infektionsfrüherkennung
Integrin-Antagonisten/ Interleukin-Antagonisten (Vedolizumab, Ustekinumab)	Infektionen (selten)	• Klinik: Überwachung auf Infektionen • Labor: Infektionsfrüherkennung
JAKi	Infektionen (einschliesslich Zoster), Dyslipidämie, Akne, Zytopenien, Gefahr von Thromboembolien (selten)	• Klinik: Überwachung auf Infektionen, Beurteilung des Thromboserisikos • Labor: Infektionsfrüherkennung, Lipidprofil, Blutbild
S1P-Inhibitoren	Bradykardie/Überleitungsstörungen (zu Beginn), Infektionen (einschliesslich Zoster), Lymphopenie, Hepatotoxizität, Makulaödem (selten)	• Klinik: Initiale Überwachung von HF und EKG, Überwachung auf visuelle Symptome • Labor: Infektionsfrüherkennung, Blutbild, Leberprofil

Tabelle 1. Wichtigste Nebenwirkungen und zu überwachende Aspekte bei pädiatrischen CED-Therapien.

schen Empfehlungen sehen das TDM bei Infliximab nach der vierten Dosis vor, bei Adalimumab nach der dritten Dosis⁽¹⁵⁾.

- Zeitpunkt der Einleitung von TNF α -Inhibitoren: «Top-Down»-Strategie bei MC

Das Management des pädiatrischen MC hat sich von einer «Step-up»-Strategie, bei der zunächst herkömmliche Therapien eingesetzt wurden, zu einem «Top-down»-Ansatz entwickelt, der schon zu einem früheren Zeitpunkt moderne Therapien einbindet. Aktuelle Studien, darunter die TISKIDS-Studie, belegen, dass eine frühe, insbesondere zeitnah nach der Diagnose erfolgende Induktion mit Infliximab bei moderatem bis schwerem MC zu höheren Raten an klinischer und endoskopischer Remission führt und die Notwendigkeit von Kortikosteroiden, Biologika und Operationen verringert^(30,31). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine schnelle Entzündungskontrolle das Fortschreiten zu komplizierten Formen verhindern könnte.

Bei CU dagegen ist der Nutzen einer frühzeitigen Gabe von Biologika unklar, daher wird hier weiterhin die gewohnte «Step-up»-Strategie empfohlen.

5.2.2 Biologika (ausgenommen TNF α -Inhibitoren)

TNF α -Inhibitoren werden in der Regel als erste biologische Behandlung eingesetzt. Bei unzureichendem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens wird auf andere Biologika zurückgegriffen. Zu den weiteren Behandlungsoptionen (off-label) in der zweiten Behandlungslinie nach TNF α -Antagonisten gehören – sowohl bei MC als auch bei CU – Vedolizumab (Integrin- $\alpha 4\beta 7$ -Inhibitor) und Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor), die laut systematischen Übersichtsarbeiten nach einem Jahr zu einer klinischen Remissionsrate von etwa 45 % führen^(32,33). In jüngerer Zeit ist auch der selektive IL-23-Inhibitor Risankizumab hinzugekommen, obwohl die pädiatrische Erfahrung damit noch begrenzt ist⁽³⁴⁾. Für Vedolizumab berichtet die grösste prospektive pädiatrische Kohorte (VEDOKIDS-Studie) bessere klinische Remissionsraten bei Kindern mit CU im Vergleich zu Kindern mit MC (klinische Remission bei 42 % bzw. 32 % in Woche 14)⁽³⁵⁾. Der klinische Nutzen des TDM bei Behandlungen mit Ustekinumab und Vedolizumab wird derzeit untersucht.

5.2.3 Niedermolekulare Verbindungen

Das Aufkommen niedermolekularer Verbindungen (JAKi wie Tofacitinib und Upadacitinib sowie S1P-Rezeptor-Modulatoren wie Ozanimod) stellt einen weiteren Meilenstein in der Therapie von CED dar. Im Gegensatz zu Biologika werden diese Therapien oral verabreicht, sind nicht immunogen und besitzen in der Regel eine schnellere Wirkungskinetik. Die derzeit verfügbaren Daten basieren jedoch hauptsächlich auf retrospektiven Studien und sind noch begrenzt. Tofacitinib und Upadacitinib stossen als Off-Label-Therapieoptionen bei refraktären Formen der schweren akuten Kolitis auf wachsendes Interesse, da sie eine rasche klinische Remission ermöglichen und die Not-

wendigkeit chirurgischer Optionen verringern, mit einer Erfolgsrate zwischen 16 % und 53 %^(36–38). Upadacitinib scheint zudem bei therapierefraktärem MC mit einer Erfolgsrate von 52 % sehr wirksam zu sein⁽³⁹⁾.

5.2.4 Einordnung der modernen Therapien

Trotz ihrer mittlerweile gut untersuchten Wirksamkeit ist die Einordnung der neuen Therapien in den pädiatrischen Behandlungsalgorithmen noch genauer zu untersuchen. Insbesondere fehlen direkte Vergleichsstudien, um die optimale therapeutische Sequenz in Abhängigkeit vom klinischen Phänotyp, der möglichen perianalen Beteiligung, dem inflammatorischen Profil, dem Alter und den Komorbiditäten der Patient:innen zu bestimmen. In sehr seltenen Fällen von schweren, refraktären Formen mit mehreren Behandlungslinien könnte die Spezialist:in die Therapien auf der Grundlage einer individualisierten Nutzen-Risiko-Analyse kombinieren⁽⁴⁰⁾.

6. Überlegungen vor Beginn der Immunsuppression

Eine zeitnahe Erhebung der Impfanamnese bei Diagnose einer CED ist unerlässlich und erfolgt idealerweise vor einer Immunsuppression⁽⁴¹⁾. Dies ermöglicht die Aktualisierung der Impfungen und die Verabreichung der später kontraindizierten attenuierten Lebendimpfstoffe (MMR, Windpocken) mindestens vier Wochen vor der Behandlung. Totimpfstoffe dürfen weiterhin jederzeit verabreicht werden, sind allerdings bisweilen weniger wirksam. Der Impfstatus ist anhand des aktuellen Schweizerischen Impfplans zu überprüfen, einschliesslich Nachholimpfungen und einer Beurteilung des Impfschutzes (insbesondere Hepatitis B, Pneumokokken, Influenza).

Ergänzend zur Beurteilung des Impfstatus ist im Vorfeld einer Immunsuppression ein systematisches Screening auf latente oder chronische Infektionen unverzichtbar. Dies umfasst insbesondere die Untersuchung auf latente Tuberkulose (mittels IGRA $\neq$ Thoraxbildgebung) sowie eine Untersuchung auf Virusinfektionen, unter anderem Hepatitis B und C sowie eine HIV-Infektion.

Je nach Situation kann ein serologischer Test auf eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus erwogen werden, insbesondere vor Einleitung einer Behandlung mit Thiopurinen, wegen des Risikos lymphoproliferativer Komplikationen.

Darüber hinaus ist eine allgemeine Laboruntersuchung erforderlich, um den Allgemeinzustand zu beurteilen und über prätherapeutische Bezugswerte zu verfügen, unter anderem Blutbild, Entzündungsparameter, Leber- und Nierenfunktionswerte.

Nicht zuletzt kann anhand einer allgemeinen Beurteilung des Kindes, einschliesslich Ernährungsstatus und möglicher Mangelzustände (insbesondere Vitamin D), die Versorgung vor Beginn der immunsuppressiven Therapie optimiert werden.

7. Sicherheit der bei CED eingesetzten Arzneimittel

Obwohl moderne CED-Behandlungen im Allgemeinen gut vertragen werden, erfordert ihr zunehmender Einsatz in der Pädiatrie höchste Wachsamkeit, auch vonseiten der Kinderärzt:innen.

Eine kürzlich durchgeführte Studie der schweizerischen pädiatrischen CED-Patientenkohorte ergab, dass bei 26% der untersuchten Patient:innen (132/509) mindestens eine behandlungsbedingte unerwünschte Wirkung auftrat, die zum Absetzen des Arzneimittels führte⁽⁴²⁾. Konkret waren Immunmodulatoren mit 29%, gefolgt von TNF α -Antagonisten mit 21%, anteilig am häufigsten für unerwünschte Wirkungen verantwortlich, die zum Abbruch der Behandlung führten. Das Risiko von Nebenwirkungen erhöhte sich signifikant (um das 2,5-Fache) bei Behandlungsschemata mit mindestens drei gleichzeitig verabreichten Medikamenten. Tabelle 1. Fasst die Nebenwirkungen nach Arzneimittelkategorie zusammen.

Schlussfolgerungen

Die jüngsten therapeutischen Fortschritte erfahren zunehmend begeisterten Zuspruch, vor allem angesichts ihrer Wirksamkeit und der Möglichkeit, eine Remission der Entzündung auf Schleimhautebene zu erzielen. Allerdings bestehen weiterhin Herausforderungen, insbesondere betreffend die Dauerhaftigkeit des Ansprechens, einen möglichen Ceiling-Effekt sowie den noch eingeschränkten Zugang zu innovativen Therapien bei Kindern. Der Weiterentwicklung hin zu einer personalisierten Medizin dürfte daher wesentliche Bedeutung zukommen. Die pädiatrischen Grundversorger:innen spielen in Zusammenarbeit mit den Fachzentren nach wie vor eine zentrale Rolle bei der Früherkennung von Risikofällen sowie bei der gemeinsamen longitudinalen Betreuung der Patient:innen.

Dr med. Giovanna Alfano
Spécialiste en pédiatrie, Gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique, CHUV, Lausanne
Prof. Dr med. Andreas Nydegger
Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatrique, Département Femme-Mère-Enfant,
Service de Pédiatrie, CHUV et Université de Lausanne