

Morbus Crohn im Kindesalter

Patrick Gerner

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

www.kindergastroenterologie-essen.de



Referententätigkeit/Beraterverträge: Cytonet GmbH, Novartis Pharma, MSD Sharp & Dohme

Unterstützung zur Durchführung eigener wissenschaftlichen Kurse: Essex, MSD Sharp & Dohme, Nutrizia GmbH, Fresenius Kabi, BARD, Olympus, Astellas, RWE

Unterstützung von wissenschaftlichen Projekten (IIT) und Publikationen: Gilead, Astellas, Nutrizia GmbH, Novartis Pharma

Vergütung im Rahmen von klinischen Arzneimittelstudien: Novartis Pharma

Unterstützung für Kongress- und Reisekosten: Astellas Pharma, Echosens, Novartis Pharma, Fresenius Kabi

www.kindergastroenterologie-essen.de → financial disclosure



- Anamnese
- Serologie (ASCA, OMPC, ANCA u.a.)
- Endoskopie oberer und unterer GIT
- MRT (MR-Sellinck, MRT Abdomen, MRCP)
- Ultraschall (Darmwand)
- Kapselendoskopie



- Ziel ist die Remission nicht nur der Response
- Definition der Remission?
 - „Klinische Remission“
 - „Biochemische Remission“
 - „Mukosaheilung“ vs. „Deep Remission“



Konservative Therapie

M. Crohn

Colitis ulcerosa

5-Aminosalicylate

Elementardiät

Probiotika

Antibiotika

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)

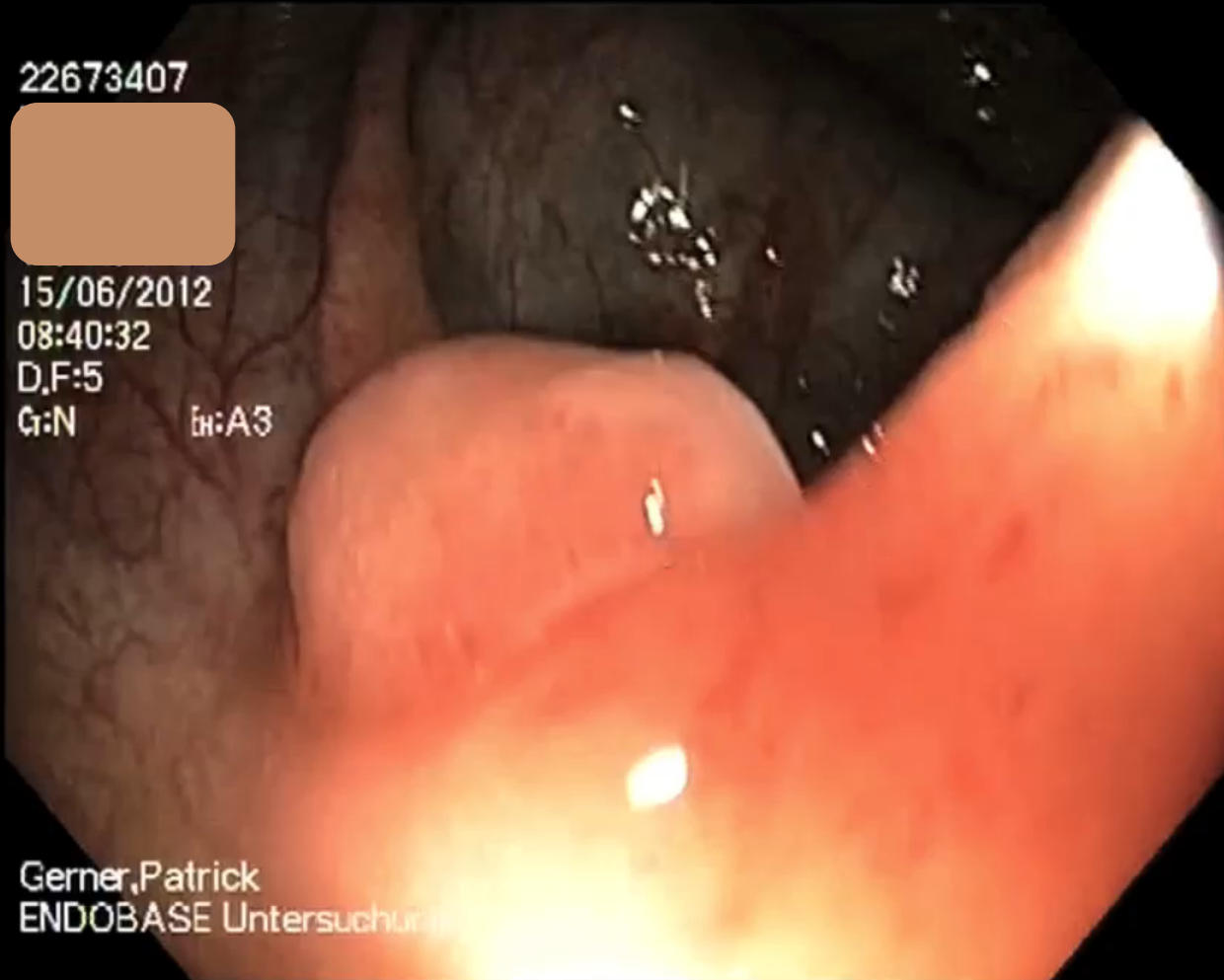


Anamnese

- 12 Jahre, männlich
- Seit 5 Wochen rez. Durchfall, Bauchschmerzen
- Gewichtsverlust 3kg
- Im Labor bei uns CRP 3,3 mg/dl, Calprotectin 580 µg/g (<50)



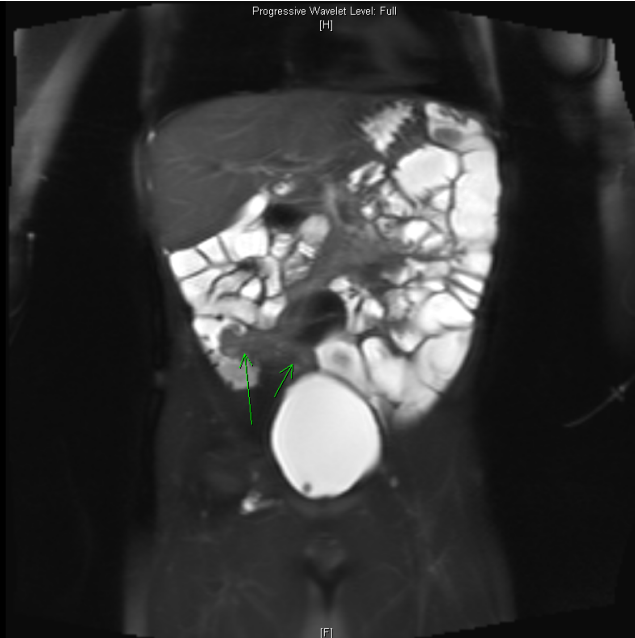
Patient 1, 13 Jahre



Se:19
Im:9

Progressive Wavelet Level: Full
[H]

[R]



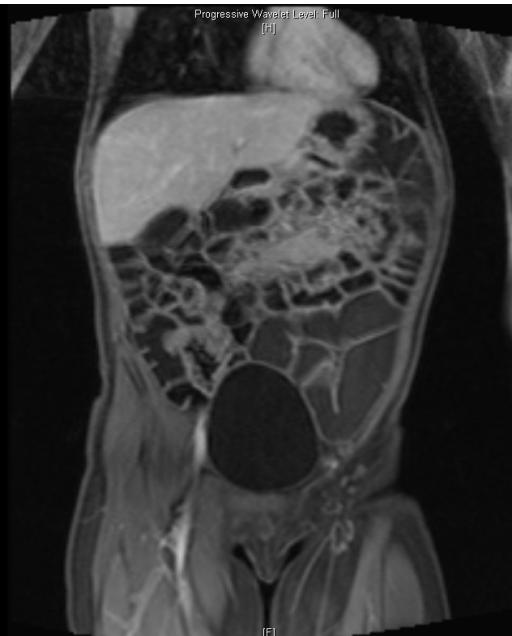
haste_fs_cor_2bh

[F]

Se:24
Im:22

Progressive Wavelet Level: Full
[H]

[R]



f3d_vibe_cor_dyn_Pat2_KM
with contrast

[F]



Konservative Therapie

M. Crohn

Colitis ulcerosa

5-Aminosalicylate

Elementardiät

Probiotika

Antibiotika

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



Ernährungstherapie/Elementardiät

- 1973 erste Fallbeschreibung eines Kindes, das unter einer enteralen Diät in Remission kam (Giorgini et al. Am J Dig Dis)
- 1980: kontinuierliche Elementardiät verbessert Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit M. Crohn (Morin et al., Gastroenterology)
- 1987: Randomisierte Studie 7 Kinder Kortison, 8 Kinder 6 Wochen Elementardiät: alle Kinder in biochemischer Remission (Sanderson et al. Arch Dis Childhood)

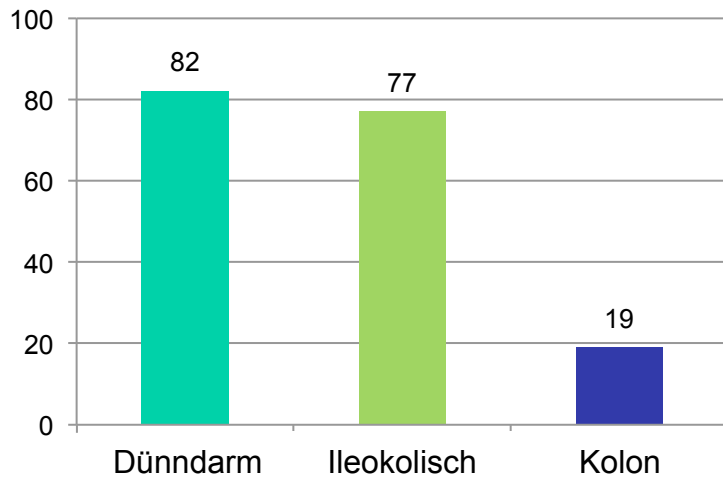


Verbreitung Elementardiät

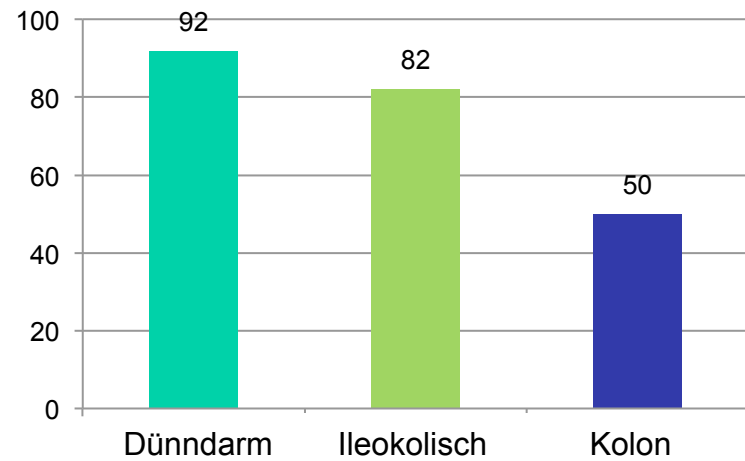
- In England Standard bei Erstdiagnose Morbus Crohn bei Kindern
- In Deutschland unterschiedlich je nach Krankenhaus
- In den USA wird sie selten angewendet



Wo wirkt Elementardiät?



Wilschanski et al., Gut 1996 (n=65),
Canadische Gruppe, retrospektiv



Afzal et al., Dig Dis Sci 2005 (n=65), London



- Jeder fünfte > 8cm kleiner als Zielgröße (n=123)

Sawczenko A et al., Pediatrics 2006

- 50% >25. Pz. (Kinder mit CU normal groß) (n= 94)

Paerregaard A et al., Act. Paediatr. 2005

In der Pädiatrie ist die Ernährungstherapie Therapie der 1. Wahl
(Vermeidung von Steroiden)



Wie wird's gemacht?

- ausschließliche Ernährung beispielsweise mit Alicalm oder Modulen IBD bis satt
- 6-8 Wochen
- Einschleichen?, Ausschleichen?
- die meisten schleichen aus. Z.B Beginn mit 1-2 warmen MZ pro Woche, dann wöchentlich eine warme MZ hinzunehmen
- Verbesserung Compliance: Aroma (z.B. Aromaxx), warm/kalt/Stohhalm; Sonde nasogastral (oder PEG-Sonde)
- einmal täglich ein Glas Hühnerbrühe?, Kaugummi?



Problem:

Fraglich, ob Ernährungstherapie auf Dauer effektiv wirkt.
Patientencompliance sinkt.



Konservative Therapie

M. Crohn

Colitis ulcerosa

5-Aminosalicylate

Elementardiät

Probiotika

Antibiotika

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



Patient 2

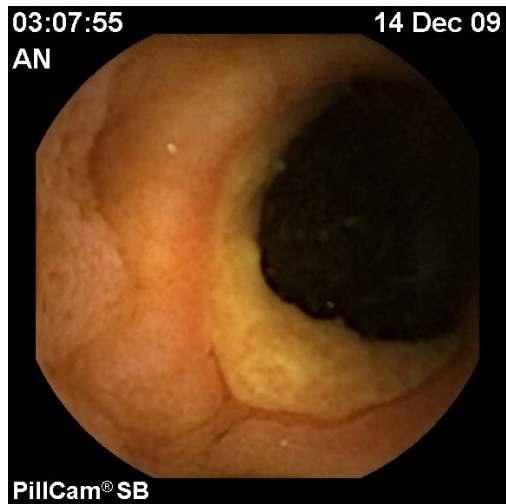
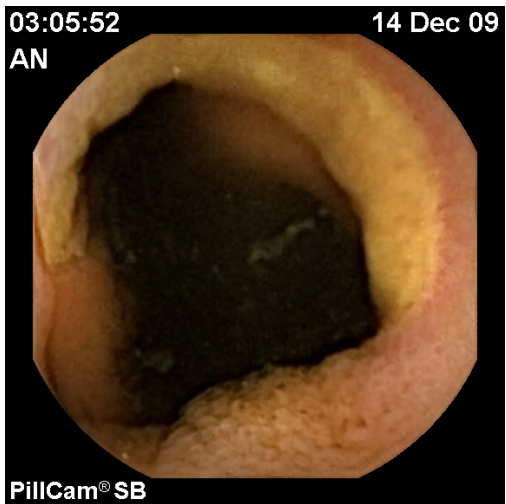
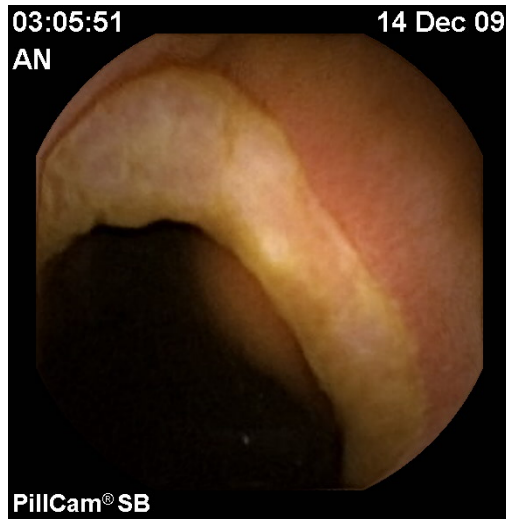
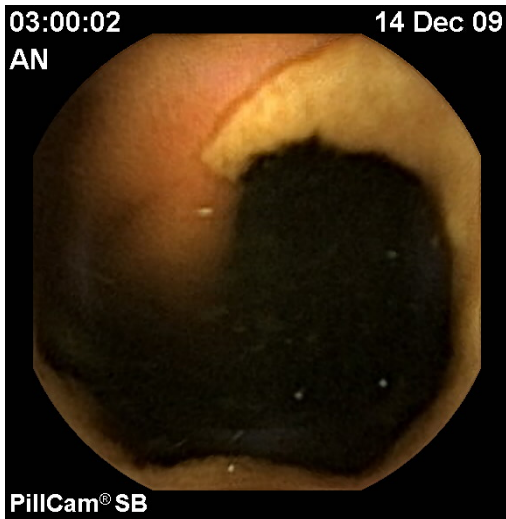


- Im Alter von 5 Jahren wegen Anämie aufgenommen (Hb 5.5g/dl)
- CRP normal, GOT 2-faches der Norm, manchmal Bauch- oder Rückenschmerzen
- Calprotectin 87 µg/g (<50)
- Obere Endoskopie: normal
- Ileocoloskopie: normal
- Kapselendoskopie



- Im Alter von 5 Jahren wegen Anämie aufgenommen (Hb 5.5g/dl)
- CRP normal, GOT 2-faches der Norm, manchmal Bauch- oder Rückenschmerzen
- Calprotectin 87 µg/g (<50)
- Obere Endoskopie: normal
- Ileocoloskopie: normal
- Kapselendoskopie





- Transfusion
- Ernährungstherapie nicht toleriert
- Steroide 2 mg/kg
- Pentasa



Morbus Crohn?



Früher Einsatz von IS- Die „Markowitz-Studie“

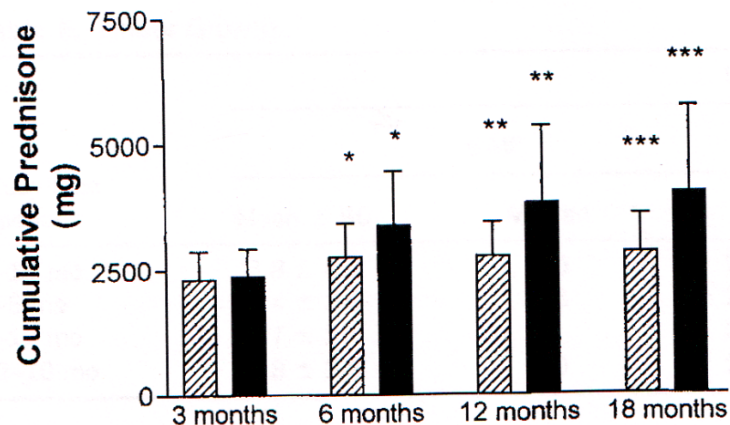


Figure 3. Cumulative prednisone dose (mean \pm SD) actually taken by subjects in both groups from day of entry into the study until completion of the 18-month treatment period or until withdrawal. \square , 6-MP (n = 27); \blacksquare , controls (n = 28). * P < 0.03; ** P < 0.007; *** P < 0.008.

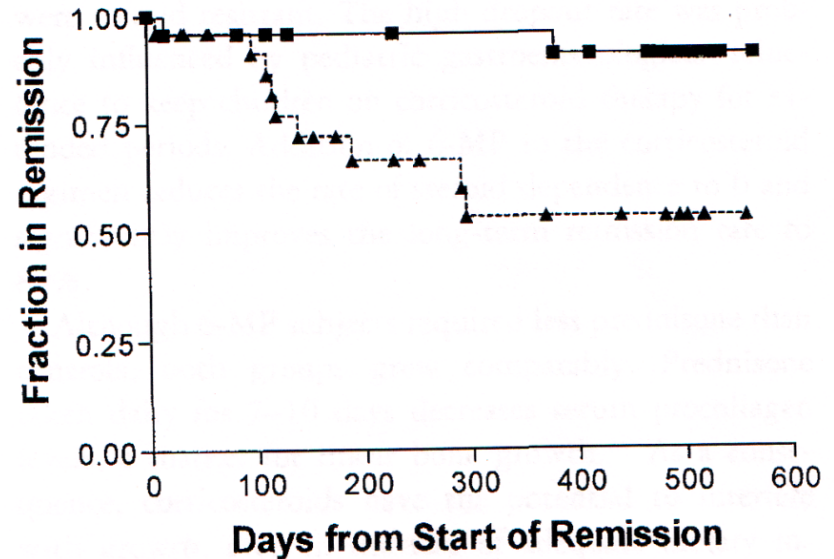


Figure 4. Kaplan-Meier survival curve of relapse-free duration of remission. \blacksquare , 6-MP; \blacktriangle , controls. P < 0.007.



M. Crohn

Colitis ulcerosa

5-Aminosalicylate

Elementardiät

Probiotika

Antibiotika

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



- Diaz-Saa et al. **MTX as third-line therapy after Thiopurine and anti-TNF failure in CD.**
- 21 Patienten 25mg s.c./Woche. Nach 12 Monaten Remission 22%, "clinical benefit" 33%.

ECCO 2012, Barcelona



M. Crohn

Colitis ulcerosa

5-Aminosalicylate

Elementardiät

Probiotika

Antibiotika

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



Anamnese

- Mnl., 17 Jahre
- Bekannter MC seit 2002 (12. LJ)
- Ileozökalresektion 2004
- Mehrfache systemische Steroidgaben
- Perianalabszess 2005/2006
- 2007 Azathioprin, Pentasa, weiter klinisch/laborchemisch symptomatisch.



Patient 3

22153518

15/02/2007

15:08:08

CVP: 1

D.F: 25

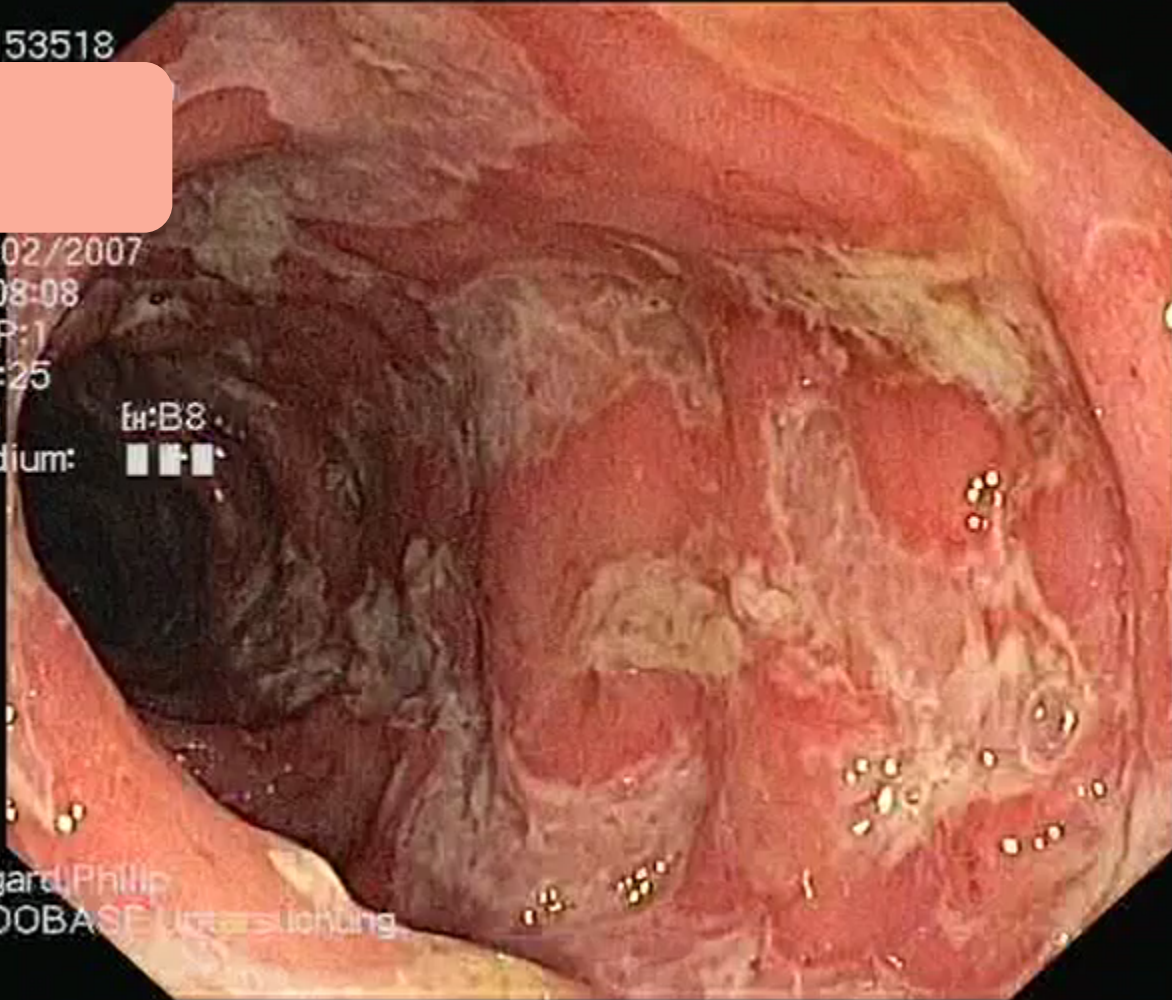
G:N

Er:B8

Medium:



Hilgard Phillip
ENDOBASE Ultra Sichtung



- Therapieeskalation auf Infliximab-Monotherapie.
- Langsames Ansprechen. Nach 5 Infusionen (0,2,6,12,18) klinische Remission, biochemisch CRP 0,6mg/dl.
- Mukosa?



Patient 4

22663290



05/04/2012

11:15:11

D.F:14

Cr:N

Ex:A3

Lainka,Elke
ENDOBASE Untersuchung



Infektion:

HBsAg, anti-HCV, HIV, CMV-IgM/IgG, pp65-Ag, EBV-IgM/IgG, EBV-DNA, Quantiferon

Rö-Thorax

Bei anamnestischem Hinweis auf Tbc INH Prophylaxe f. 9 Monate (ggf. nach Rücksprache Referenzzentrum wg. Resistenzen)- IS Start nach 1 Monat

PJP-Prophylaxe bei 2 Immunsuppressiva (IS) überdenken spätestens bei drei IS beginnen (Cotrimoxazol 3x/Woche)

Hinweis auf Abszess? Hinweis auf Fisteln?

Urinstatus, Zahnstatus

Impfstatus komplettieren, saisonale Influenza-Impfung empfehlen



Malignom:

Aufklärung: Malignitätsrisiko steigt zusätzlich durch Kontrazeptiva, ungeschützte Sonnenexposition, rauchen, Männer höheres Risiko.

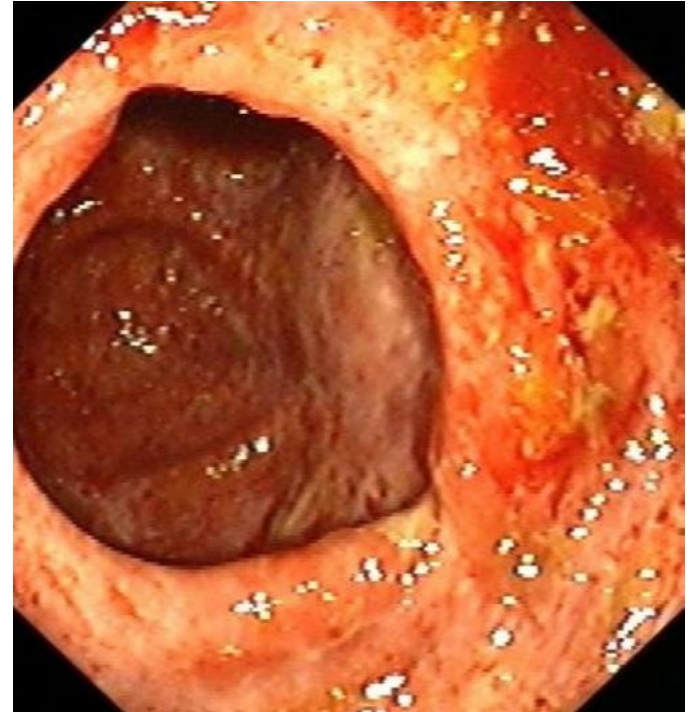
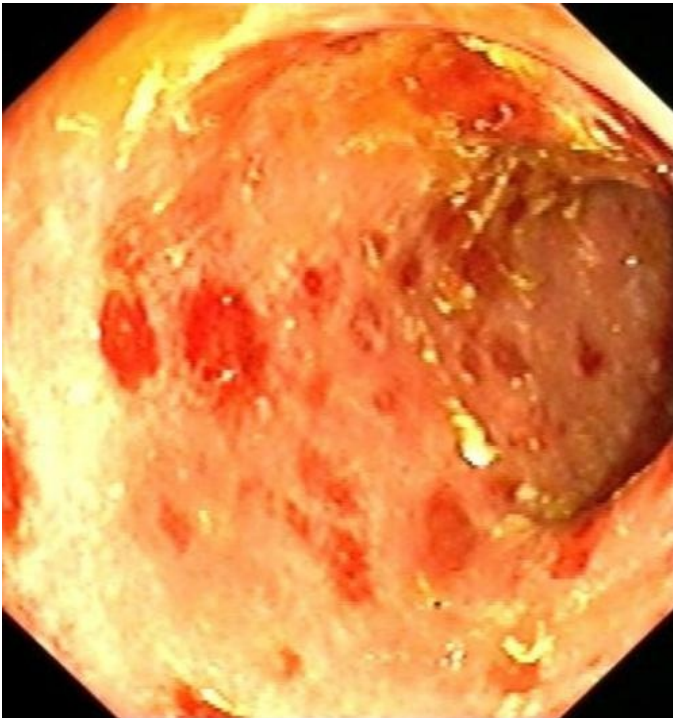
Regelmässige gynäkologische Untersuchungen, PAP-Abstriche einmal pro Jahr

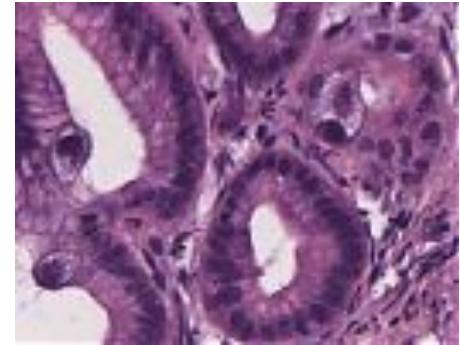
HPV-Vakzine allen Mädchen vor IS empfehlen



Differenzialdiagnose: CMV Colitis

Bei Auftreten eines CED-Schubes unter immunsuppressiver Therapie infektiöse Kolitis, auch CMV ausschließen!





Therapie wenn:

- klinische Symptome + mindestens ein weiteres Kriterium:
 - + positive PCR im Blut mit sign. Viruslast
 - + positive Immunhistologie bzw. klassische Histologie (Viruseinschlusskörper)

(Ganciclovir-) Therapie bis PCR im Blut negativ mindestens aber 14 Tage.

- Lee et al.: **Formation and effects of anti-infliximab antibodies: A meta-analysis.** 18 Studien mit 3300 Patienten. Prävalenz von Anti-Infliximab-Ak 45% bei episodischer Behandlung, 12% bei Erhaltungstherapie.
- AK-Nachweis: häufiger Infusionsreaktionen aber keinen Effekt auf klinische Remission.
- Zusätzliche Immunsuppression reduziert Ak um 50%.

ECCO 2012, Barcelona



Morgenstern et al. **Infliximab drug levels in CD responding to the treatment.** 22 Pt. unter IFX Therapie. Peak level 27-201 µg/ml. Entzündungszeichen (CRP, BSG) wenn Spiegel unter 30 fällt. Verwendet wurde der ELISA von Immundiagnostik, Bensheim. Labor Oldenburg verwendet diesen Test. Alternative: RIA, Amsterdam.

Vortrag: **IFX Spiegel von 250 Pt.** Dosisanpassung wenn Talspiegel unter 3 oder über 7. Therapieanprechen bei Pt. mit Spiegel <3 schlechter als bei Pt. >3 .

Bortlik et al. **IFX trough levels may predict sustained response in pts. with CD.** 84 Pt. IFX Talspiegel $>3\mu\text{g/ml}$ sind für ein Ansprechen prädiktiv.

ECCO 2012, Barcelona



- Lee et al.: **Formation and effects of anti-infliximab antibodies: A meta-analysis.** 18 Studien mit 3300 Patienten. Prävalenz von Anti-Infliximab-Ak 45% bei episodischer Behandlung, 12% bei Erhaltungstherapie.
- AK-Nachweis: häufiger Infusionsreaktionen aber keinen Effekt auf klinische Remission.
- Zusätzliche Immunsuppression reduziert Ak um 50%.

ECCO 2012, Barcelona



- Peake et al. (UK) **Shorter infliximab administration infusion times in CD are safe.**
- 2800 Infusionen. Infusion 1-4 über 2h, 5-10 über 1h, dann 30 über 30 Minuten. (jeweils 5mg/kg). Keine Zunahme von unerwünschten Wirkungen.

ECCO 2012, Barcelona



- De Greef et al. **Safety and cost of infliximab for the treatment of Belgian pediatric patients with CD.**
- Alle Patienten die IFX bekommen hatten, 241 Patientenjahre. NW bei 26%, davon 30% schwer.
- 31% der Patienten stoppten IFX, die Hälfte aufgrund von NW, ein Drittel wegen loss of response. Keine malignen oder lethalen Komplikationen. Kosten pro Patient und Jahr 9500 Euro.

ECCO 2012, Barcelona



Risiko für opportunistische Infektionen	OR
Keine Medikation	1,0
5-ASA	1,0
Steroide	3,3
Aza/6-MP	3,8
MTX	4,0
Infliximab	4,4
2 oder 3 ISS	14,4

Toruner M et al. Gastroenterology 2008



Erfahrung: Bislang ca. 1.300.000 Patienten behandelt, rund 1/3 davon aufgrund CED

In klinischen Studien mit Infliximab, (5.780 Patienten) 5x Lymphom und 26x andere maligne Erkrankungen festgestellt. 1.600 Placebo kein Lymphom u. eine andere maligne Erkrankung.

In einer Langzeitnachbeobachtung klinischer Studien mit Infliximab von bis zu 5 Jahren bei 3.210 Patienten, 5 x Lymphom und 38 x andere malignen Erkrankungen.

Referenz: ML_IFX62_Hepatosplenic_Lymphoma_extended_version_r13_10FEB11



Das HSTL ist ein sehr seltenes T-Zell Lymphom, bislang in der Literatur rund 150 Berichte. Bislang 24 Patienten unter Remicade beschrieben, nur bei Patienten mit CED. Davon 23 meist junge Adoleszente und Männer immer mit oder kurz nach Azathioprin/6-Mercaptopurin. Nur eine Frau HSTL.

Klinik HSTL: HSM, Thrombozytopenie mit oder ohne milde Panzytopenie, Purpura, B-Symptomatik

Prognose HSTL: fast alle verstorben, keiner geheilt

Zeitpunkt des Auftretens HSTL: nach 1-24 Infusionen.

Referenz: ML_IFX62_Hepatosplenic_Lymphoma_extended_version_r13_10FEB11



Peneau et al. **Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease. Epimad Register** (Frankreich).

538 Kinder mit MC. Bei 75% stabile Lokalisation. 20 Jahre nach Diagnose 75% unter IS, 50% Infliximab, 50% Dünndarmchirurgie.

ECCO 2012, Barcelona



Ginard et al. **Effectiveness and safety of Ustekinumab as rescue therapy in multi-drug resistant CD.** IL-12/23 monoklonaler Ak. 30 CD Pt. mit einem mittleren follow-up von 6 Monaten. 80% hatten schon zwei Anti-TNF-Ak. Remission 47%.

Juillerat et al. **Efficacy and safety of natalizumab in CD pts. treated at six academic Boston hospitals.** Retrospektive Analyse von 69 Pt. 13 Pt. hatten bereits 3 Anti-TNF-Ak, 39 hatten 2, 10 hatten 1 Antikörper. 25 Patienten mit Ansprechen, noch unter Natalizumab.

Foussat et al. **CATS1 study. Immunomonitoring and clinical results of Treg cell therapy for CD (Ovasave).** Multicenterstudie, Einmalinjektion. "Response" bei 40-70% der Pt. je nach Dosis der applizierten Zellen.



Cassinotti et al. **Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory CD**: The Milan experience over 5 years. 10 Patienten. Remission nach 3 Mo. 100%, 1 Jahr 64%, 2 Jahre 55%, 3 Jahre 45%, 4 Jahre 36%, 5 Jahre 36%, 6 Jahre 36%.

De Haar et al. **Immunological changes in IBD pts. responding to low-dose naltrexone treatment**. 20 Pt. die auf "herkömmliche" Therapie nicht ansprachen. 8 Pt. kamen in klinische Remission.



Step up oder Top down?

Patienten mit hohem Risiko (Junges Alter, ausgedehnter DD-Befall, schwere rekatale/perianale Beteiligung): Anti-TNF (+Aza), Patienten mit moderatem Risiko Steroide + Aza (Referat Gert van Assche)

M. Crohn ist eine progressive Erkrankung. Womöglich sollte eine Therapieeskalation schneller als bisher erfolgen, da ein Therapieansprechen dann höher ist.

Mukosaheilung (deep remission) hat einen hohen Stellenwert. Endoskopie oder zumindest fäkale Marker wie Calprotectin sollten routinemäßig Verwendung finden.

