



Ernährungstherapie bei CED – nur was für Kinder?

Philip Bufler

12. Jahrestagung der Gesellschaft für
Gastroenterologie und Hepatologie in Berlin und
Brandenburg

26.-27. Januar 2018

Kinderklinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Nephrologie und
Stoffwechselmedizin

Ernährungstherapie bei kindlichem M. Crohn

Exclusive enteral Nutrition (EEN)

- Ausschließliche Verabreichung einer polymere Formelnahrung
- Dauer (6-) 8 Wochen
- Kein Unterschied ob Trinken oder nasogastrale Sondierung
- AS-basierte Nahrung nur bei Kuhmilcheiweißunverträglichkeit
- Hochkalorische Ernährung, bis zu 120% des altersentsprechenden Tagesbedarfs
- Schrittweises Wiedereinführen einer Wunschiät nach EEN



Exclusive enteral Nutrition (EEN)

- EEN induzierte Remission in bis zu 85% bei neudiagnostiziertem M. Crohn (CD)
- **Keine** positiven Effekte bei **Colitis ulcerosa**
- Remissionsrate vergleichbar mit Steroidtherapie, aber EEN induziert die mukosale Heilung
- Keine Nebenwirkungen

aber

- psychische Belastung durch EEN

Die mukosale Heilung ist der Goldstandard der Therapie.
Persistierende mukosale Entzündung korreliert mit der Frequenz erneuter
Krankheitsschübe!

Exclusive enteral Nutrition (EEN) bei CED

Klinische Erfahrungen

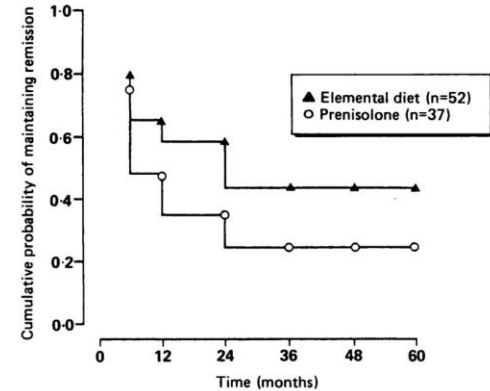
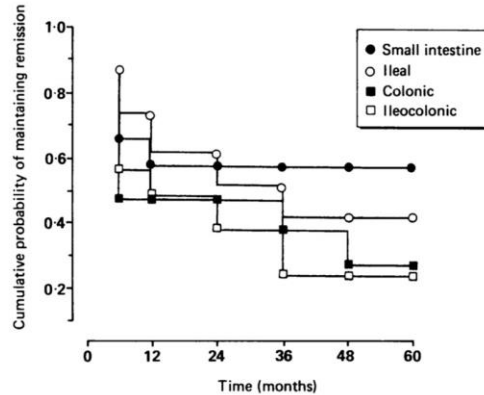
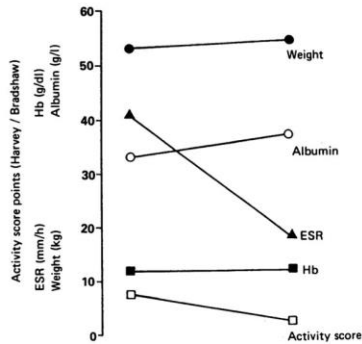
- Erste Berichte bei Erwachsenen
- Voitek et al. 1973: „Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy?“

Thirteen patients with inflammatory bowel disease were treated 17 times for an average of 22 days with elemental diet. **The diet was well tolerated in all but one patient. All but one demonstrated weight gain and positive nitrogen balance, without apparent irritation of the inflamed gut.** Nine patients were considered to have indications for surgery and seven underwent operation, **approaching it in an improved nutritional state** and withstanding it well. Elemental diet is able to provide nutrition while allowing bowel rest, without the risks of intravenous hyperalimentation. **Occasionally indications for surgery resolve during the period of nutritional improvement.** Whether this represents a primary therapeutic effect of elemental diet or the natural course of the disease remains to be examined by controlled studies.

Exclusive enteral Nutrition (EEN) bei M. Crohn

Klinische Erfahrungen

- Teahon Gut 1990: Retrospektive Studie 1977 – 1988, EEN bei M. Crohn über **2-12 Wochen** oder Steroide
- Remission in 96/113 (**85%**), regardless of age, sex, **site** or **severity** of disease, or associated **complications** of fistula, or perianal disease
- 22% **relapse** within one year, after then 8-10% per year relapse



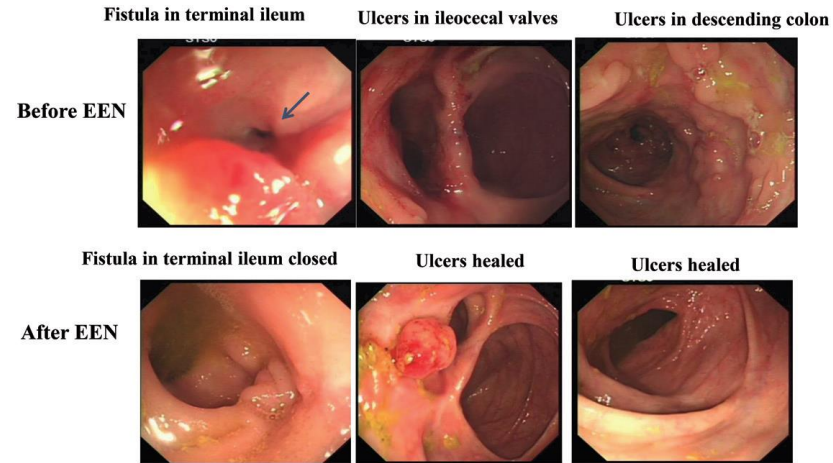
Exclusive enteral Nutrition (EEN) bei kompliziertem M. Crohn

Klinische Erfahrungen

- Yang Scand J Gastro 2017: Prospektive Studie, EEN bei kompliziertem M. Crohn über 12 Wochen
- 44 patients with CD, age 18-60 yrs, treatment naive
- 10 stenosis, 33 fistula/abscesses
- No anti-inflammatory therapy, antibiotics and surgical drainage if indicated
- 80,5% clinical remission, 9,6% partial clinical remission, 9,6% no response

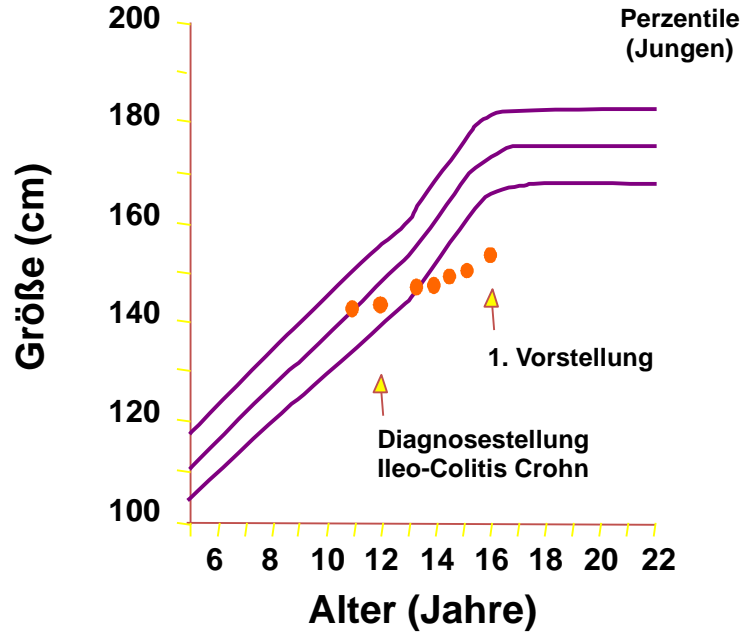
Table 2. Inflammatory Index before and after EEN.

	Before EEN	4 week EEN	12 week EEN	Before EEN vs. 12 weeks of EEN (p value)
Hs-CRP(mg/L)	9.75 ± 3.57	3.69 ± 3.87 (2 weeks EEN) 3.27 ± 3.69 (4 weeks EEN)	3.74 ± 3.27	<.01
PLT(*10E9/L)	324.34 ± 108.64	247.25 ± 83.46	238.96 ± 59.59	<.01
ESR(mm/h)	45.55 ± 27.36	19.33 ± 14.02	19.95 ± 14.27	<.01
CDAI	223.43 ± 65.53	129.00 ± 32.05	106.77 ± 42.73	<.01



Exclusive enteral Nutrition (EEN) bei M. Crohn

Warum so relevant bei Kindern und Jugendlichen?

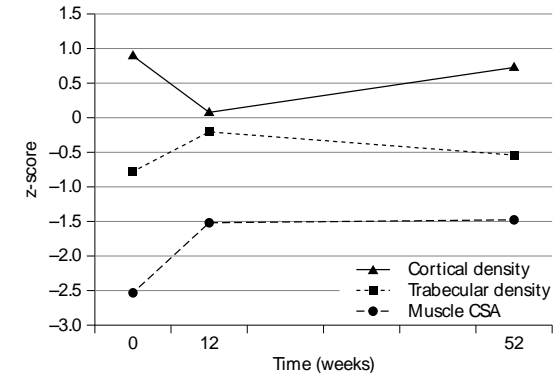


Exclusive enteral Nutrition (EEN) bei M. Crohn

Einfluss auf die Knochengesundheit

- 10 Kinder mit CD
- EEN über 8 Wochen
- Messung der Knochendichte vor EEN, nach 12 und 52 Wochen

	Baseline z-scores compared to reference		z-score differences baseline to week 12		z-score differences week 12–52	
	median (range)	p value	median (range)	p value	median (range)	p value
Height	-1.07 (-2.25; 0.29)	0.027	-0.01 (-0.14; 0.47)	0.625	0.05 (-0.26; 1.07)	0.748
BMI	-1.25 (-2.02; 0.18)	0.004	0.53 (-0.29; 0.92)	0.006	0.05 (-1.56; 1.35)	0.625
Trabecular density	-0.78 (-1.96; 1.37)	0.193	0.30 (-0.03; 0.99)	0.006	0.35 (-1.81; 1.19)	0.432
Cortical density	0.91 (-0.42; 2.24)	0.065	-0.40 (-1.07; 0.49)	0.027	-0.08 (-0.92; 1.27)	0.625
Total CSA ^{height}	0.13 (-0.90; 0.87)	0.910	0.23 (-0.19; 0.55)	0.014	0.32 (-0.23; 4.25)	0.037
Muscle CSA ^{height}	-2.53 (-3.49; -0.97)	0.002	0.99 (0.59; 1.75)	0.002	-0.11 (-0.67; 0.83)	0.375
Grip strength	-1.73 (-2.84; 0.82)	0.020	0.74 (-0.99; 2.80)	0.065	0.36 (-1.55; 2.71)	0.492

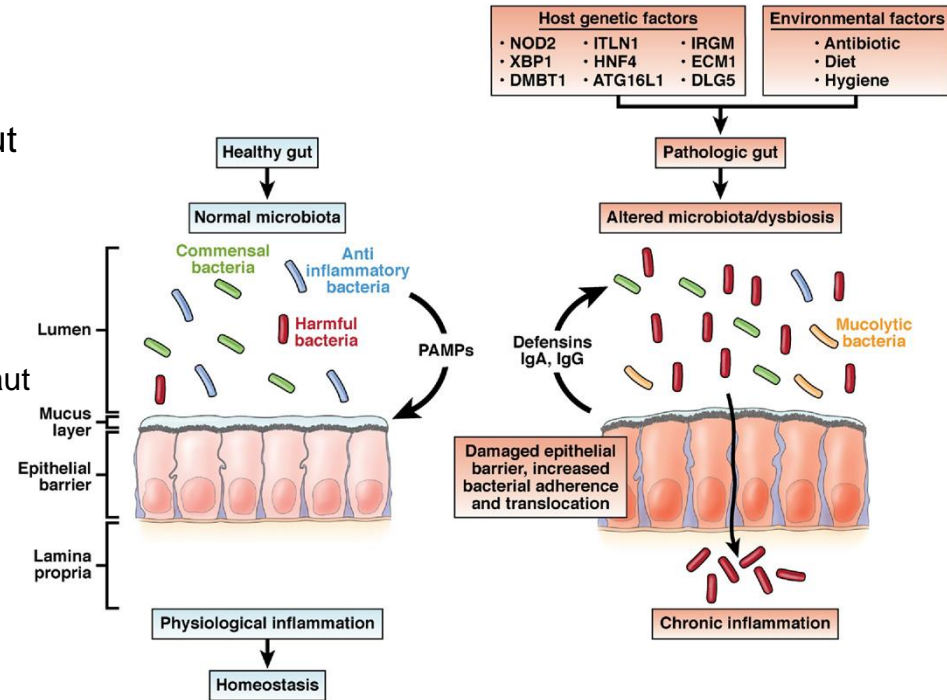


8-wöchige EEN induzierte bereits nach 12 Wochen signifikante
Besserung der Knochendichte

Exclusive enteral Nutrition (EEN)

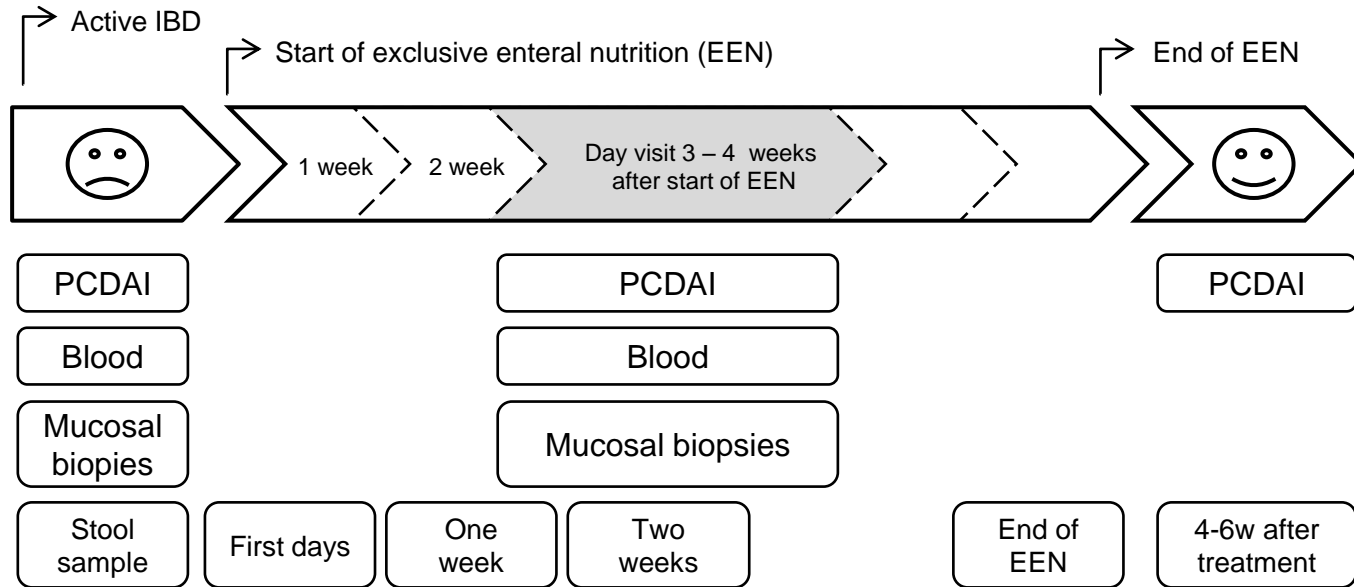
Wirkmechanismus

- “Precise mechanism is poorly understood...”
- Reduzierte Antigenexposition der Darmschleimhaut durch Nahrungsmittel
- Veränderung der Darmflora/Mikrobiom
- EEN moduliert die Immunantwort
 - unterdrückt die lokale Ausschüttung pro-inflammatorischer Mediatoren in der Darmschleimhaut
 - systemische anti-inflammatorische Effekte



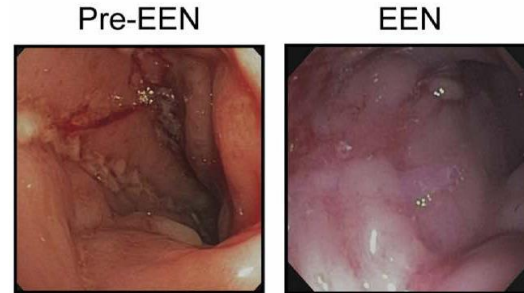
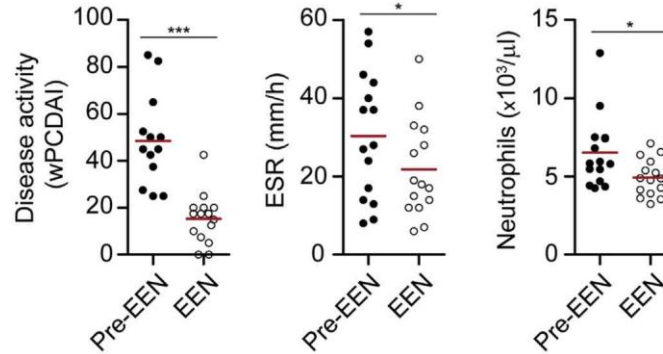
Chassaing Gastroenterol 2011

Studiendesign



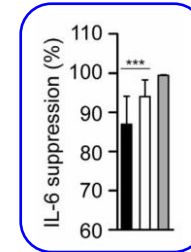
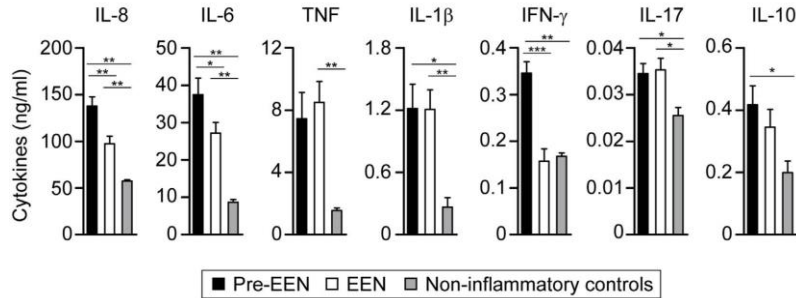
Ergebnisse

Baseline patient characteristics		Pre-EEN
Gender (male/female)		8/7
Age at manifestation (years)		12.0 ± 2.8
Age at diagnosis (years)		12.4 ± 2.9
Age at study inclusion (years)		13.5 ± 2.2
Positive family history		3/15 (20%)
Extraintestinal involvement		0/15
Disease location	L1 Terminal ileum	3/15 (20%)
	L2 Colon	1/15 (6.7%)
	L3 Ileocolonic	10/15 (67%)
	+ L4 (upper GI tract)	
		8/15 (53%)
Disease behavior	B1 nonstricturing-nonpenetrating	14/15 (73%)
	B2 stricturing	1/15 (6.7%)
	B3 penetrating	0/15
	Perianal involvement	6/15 (40%)
Newly-diagnosed and therapy-naive		12/15 (80%)
Therapy-experienced		3/15 (20%)
Azathioprine		2/15 (13%)
5-Aminosalicylates		1/15 (6.7%)
Mild disease (wPCDAI ≤40)		4/15 (27%)
Moderate disease (wPCDAI >40≤57.5)		8/15 (53%)
Severe disease (wPCDAI >57.5)		3/15 (20%)
Modulen IBD/Neocate		14/1
EEN therapy duration until 1st follow-up visit (days)		25 ± 4
Weight (z-score) Pre-EEN		-0.85 ± 1.3
Weight (z-score) EEN		-0.67 ± 1.2

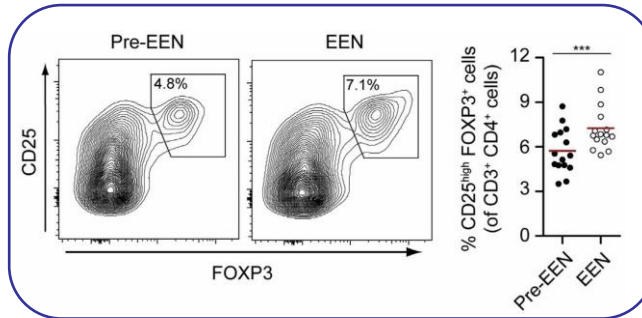


Ergebnisse

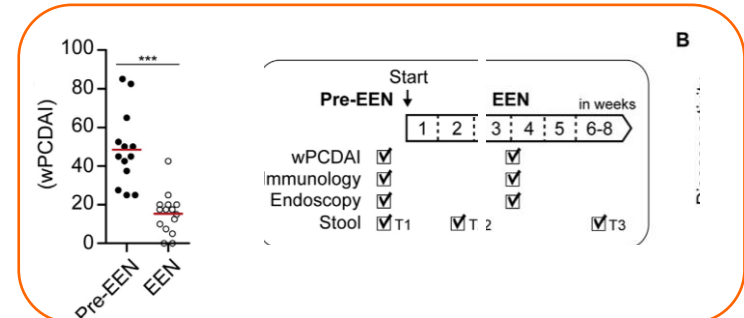
I.+II. Systemische und mukosale Immunität



IL-10 induzierte Immunsuppression



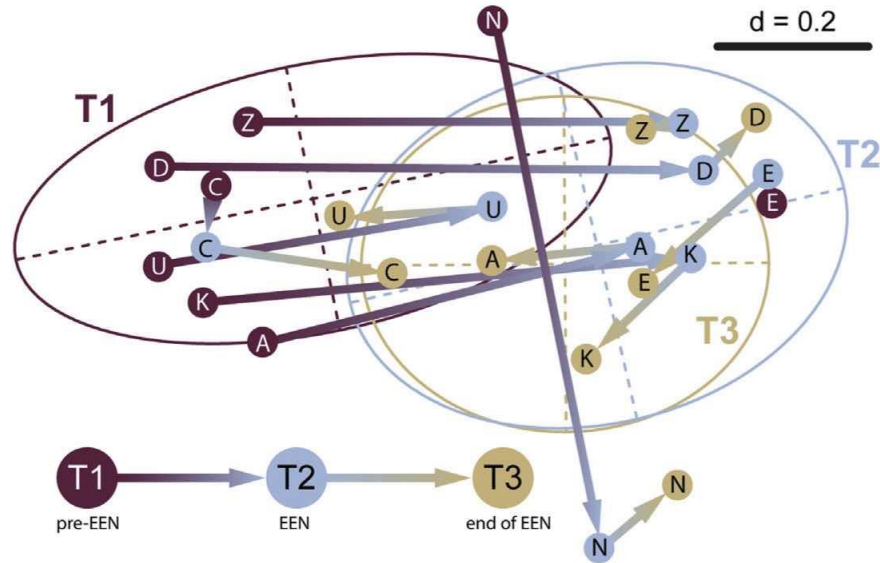
Peripheres Blut



Mukosa

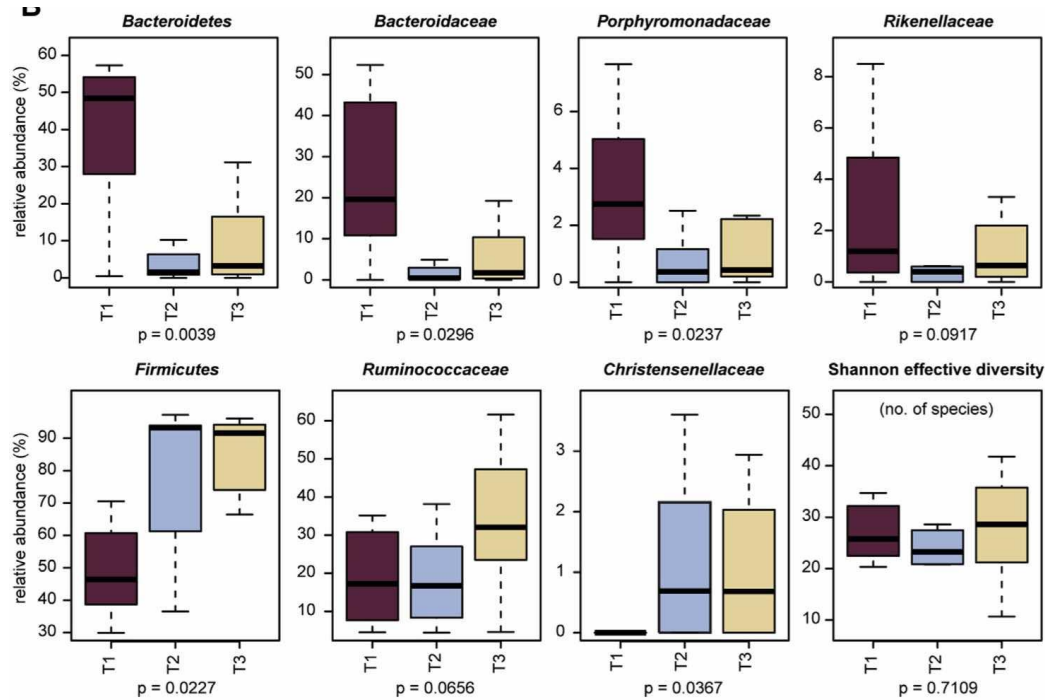
Ergebnisse

III. Veränderungen des Mikrobioms



Ergebnisse

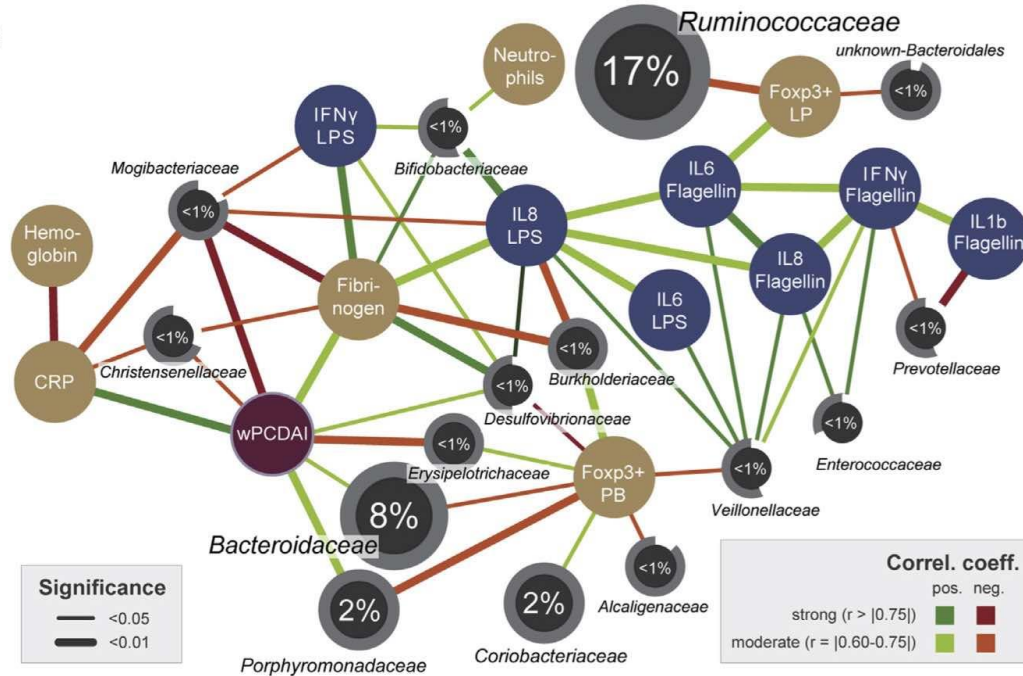
III. Veränderungen des Mikrobioms



Ergebnisse

III. Veränderungen des Mikrobioms

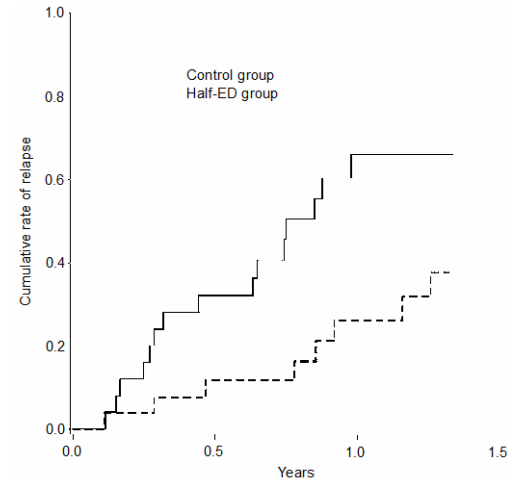
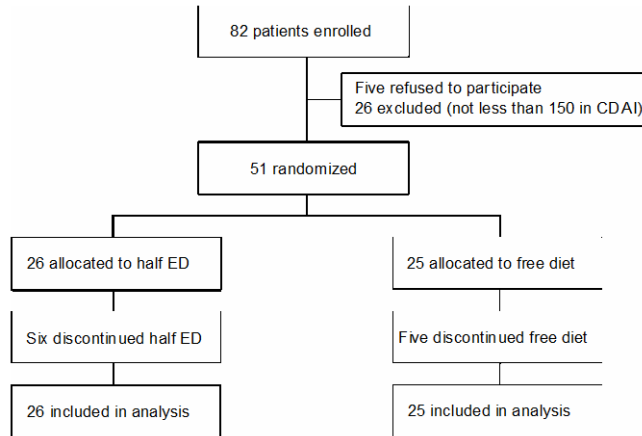
C



Exclusive enteral Nutrition (EEN) bei M. Crohn

Partielle EEN als Erhaltungstherapie?

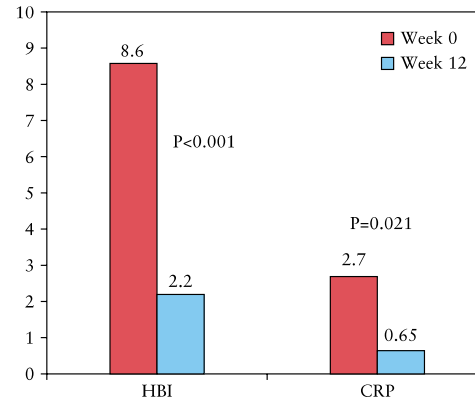
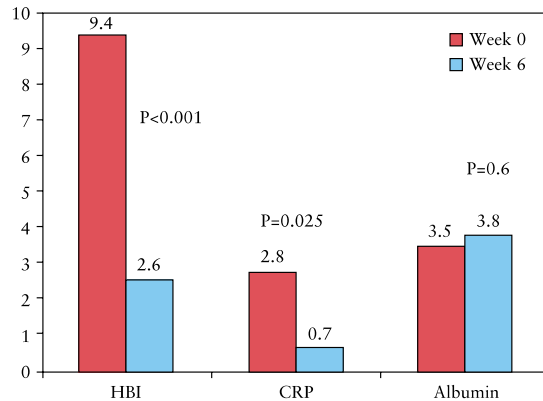
- Takadi APT 2006:
- Partielle EEN verbessert den Ernährungszustand und die Remissionserhaltung



Partial enteral Nutrition (PEN) bei M. Crohn

Bei IFX/ADA Versagen?

- Boneh JCC 2017:
- Kinder und Erwachsene, 13,6 – 36 Jahre, Krankheitsdauer 2-18 Jahre, single center experience
- Crohn's disease exclusion (CDED) plus PEN, in schwerem Fällen EEN über 2 Wochen, dann CDED plus PEN



Zusammenfassung

EEN bei M. Crohn

- Sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen mit M. Crohn wirksam
- Gute Datenlage
- Remissionsinduktion in 80-85%
- EEN induziert die mukosale Remission
- Gewichtszunahme, Verbesserung der Knochendichte
- Positive Effekte auch bei kompliziertem M. Crohn, vor allem als präoperative Therapie
- Partielle EEN zur Remissionserhaltung

Danksagung

Charité Ped Gastro/Hepatology

Stephan Henning
Sebastian Müller
Johanna Overberg
Max Pelzer
Nur Hajjir

LMU Ped Gastro/Lab

Tobias Schwerd
Gabor Katona
Sibylle Koletzko
Klara Frivolt
Kathi Werkstetter
Mohammad Hajji
Steffeni Mountford
Andrea Ringleb
Rahel Schwaiger
Lucas Griessmaier
Simon Weidlich
Laura Pirringer

Partner LMU

Roland Kappler (Ped Surgery)
Doris Mayr, Thomas Kirchner
(Institute for Pathology)
Sebastian Kobold, Stefan
Endres (Klin Pharm)

Partner TUM

Dirk Haller
Thomas Clavel

International Partners

Holm Uhlig, Oxford
Charles A. Dinarello (Denver,
Colorado)
Marcel Nold, Claudia Petry-Nold
(Melbourne, Australien)
SooHyun Kim (Seoul, Korea)
Alex Miethke (Cincinnati, Ohio)

Funding

DFG
LMU FöFoLe
Industriepartner

DFG

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

LMU
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!