

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Manifestation, Diagnostik und Langzeitverlauf von Kindern
mit sehr früh beginnender chronisch-entzündlicher
Darmerkrankung: Auswertung des CEDATA-GPGE®
Registers und einer strukturierten Nachbefragung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cihan Papan

aus

Kirchheim/Teck

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko

Mitberichterstatter PD Dr. med. Florian Beigel
Prof. Dr. med. Barbara Stecher

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2017

1 Einleitung.....	3
1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und ihr Hintergrund.....	3
1.1.1 Epidemiologie	4
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	4
1.1.3 Pathologie.....	7
1.1.4 Klinik.....	9
1.1.5 Komplikationen und Mortalität.....	9
1.2 Besonderheiten der CED im Kindesalter	11
1.2.1 Diagnostik im Kindesalter.....	13
1.2.2 Therapie im Kindesalter	14
1.2.3 Sehr früh beginnende CED (VEO-IBD) und infantile CED	16
1.3 Das CEDATA-GPGE® Register	19
1.4 Ziele der Arbeit	20
2 Patienten und Methoden.....	21
2.1 Das Register	21
2.2 Patienten und Datenschutz	24
2.3 Methoden.....	25
2.4 Zusatzerhebung mittels Fragebogen.....	27
2.5 Erfahrungen aus unserem Zentrum	28
3 Ergebnisse	32
3.1 Deskriptive Analyse	32
3.2 Diagnostik	36
3.2.1 Häufigkeit der Diagnosen.....	36
3.2.2 Diagnosewechsel.....	37
3.2.3 Diagnostische Latenz	38
3.2.4 Dokumentierte Diagnostik nach den revidierten Porto-Kriterien.....	38
3.2.5 Diagnose stellende(r) Institution/Arzt	39
3.3 Symptome bei Erstdiagnose	40

3.4 Befallsmuster nach der Paris-Klassifikation	41
3.5 Extraintestinale Manifestationen bei Erstdiagnose	44
3.6 Komplikationen und Operationen im Krankheitsverlauf	45
3.7 Therapie und Verlauf	48
3.7.1 Initiale Therapie nach Altersgruppen	48
3.7.2 Therapie bei MC im Verlauf	50
3.7.3 Therapie bei CU im Verlauf.....	52
3.7.4 Krankheitsaktivität	55
3.7.5 Z-Werte für Körpergröße und BMI.....	58
3.8 Subgruppenanalyse der infantilen CED mittels Fragebogen.....	65
3.9 Subgruppenanalyse der infantilen CED an unserem Zentrum	72
4 Diskussion.....	73
5 Zusammenfassung.....	84
6 Literaturverzeichnis.....	86
7 Abbildungsverzeichnis	94
8 Tabellenverzeichnis.....	97
9 Danksagung.....	98

1 Einleitung

1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und ihr Hintergrund

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED; englisch: inflammatory bowel disease, IBD) umfassen eine Gruppe von Krankheiten, die durch chronische oder schubweise wiederkehrende Entzündung des Magen-Darm-Traktes charakterisiert sind (1). Man unterscheidet zwischen Morbus Crohn (MC; englisch: Crohn's disease), Colitis ulcerosa (CU; englisch: ulcerative colitis) sowie der insbesondere in der Kinder- und Jugendmedizin oft verwendeten Diagnose unklassifizierbare CED (CED-U; früher auch Colitis indeterminata; englisch: IBD-unclassified). Letztere wird verwendet, wenn eine klare Zuordnung zu MC oder CU nicht möglich ist.

Der Erkrankungsgipfel liegt im jungen Erwachsenenalter, und bis zu 25% der CED-Patienten erkranken vor dem Alter von 20 Jahren (2-4). In Europa leiden ca. drei Millionen Menschen an CED (5), doch auch in Entwicklungsländern nimmt die Zahl der Erkrankten stetig zu (6, 7). Global betrachtet steigt die Inzidenz an, auch unter Kindern und Jugendlichen, insbesondere bei Kindern unter sechs Jahren (8).

Die Ursache der CED ist nicht hinreichend verstanden. Genom-weite Assoziierungsstudien (GWAS) konnten helfen, Gene und Loci der Suszeptibilität ausfindig zu machen (9, 10); jedoch trägt die genetische Prädisposition lediglich einen Teil zur Krankheitsentstehung bei. Dies wird untermauert durch die geringe Konkordanzrate von eineiigen Zwillingen von 50% oder weniger (11-13) sowie die höhere Erkrankungsrate von Migranten aus Ländern mit niedrigerer Prävalenz (14). Deshalb scheinen Umweltfaktoren als Auslöser eine entscheidende Rolle zu spielen.

Patienten mit CED erleben durch die Diagnose und die im Verlauf wiederkehrenden Symptome massive Einbußen ihrer Lebensqualität. Die Krankheitslast ist für Kinder und Jugendliche besonders hoch. Hinzu kommt, dass Kinder in ihrer bio-psycho-sozialen Entwicklung durch die entzündlichen Prozesse erheblich gestört sind. CED sind nicht heilbar und bedürfen in aller Regel einer lebenslangen, oft mit starken Nebenwirkungen einhergehenden immunsuppressiven Therapie. Durch das erhöhte Risiko für maligne Erkrankungen sowie schwere Infektionen gehen CED, auch bei Kindern, mit einer z.T. deutlich erhöhten Mortalität einher (15-17). Die gesundheitsökonomischen Aspekte sind ebenfalls nicht zu vernachlässigen; die jährlichen, direkten Gesundheitskosten für CED-Patienten in Europa werden auf ca. fünf Milliarden Euro geschätzt (18, 19).

1.1.1 Epidemiologie

CED sind sehr häufige Erkrankungen, v.a. in Nordamerika und Nordeuropa (Abbildung 1). In Europa beträgt die Prävalenz für MC 322 pro 100.000 Menschen und für CU 505 pro 100.000 Menschen, in den USA für MC 319 pro 100.000 sowie für CU 249 pro 100.000 (6). Das früher stärker ausgeprägte Nord-Süd-Gefälle ist zuletzt abgeflacht (4) und einem West-Ost-Gefälle gewichen (20). Ungeachtet der anzunehmenden Umweltfaktoren, scheint die ethnische Zugehörigkeit auch eine Rolle zu spielen; so sind Ashkenazi-Juden fünf bis acht Mal häufiger von CED betroffen als nichtjüdische Populationen (21). In Deutschland sind ca. 320.000 Menschen betroffen. Die Neuerkrankungsrate für Deutschland ist unbekannt. Prinzipiell kann die Erkrankung in jedem Alter auftreten, jedoch gibt es eine Häufung im jungen Erwachsenenalter. Bis zu 25% der Patienten erkranken innerhalb der ersten 20 Lebensjahre (2).

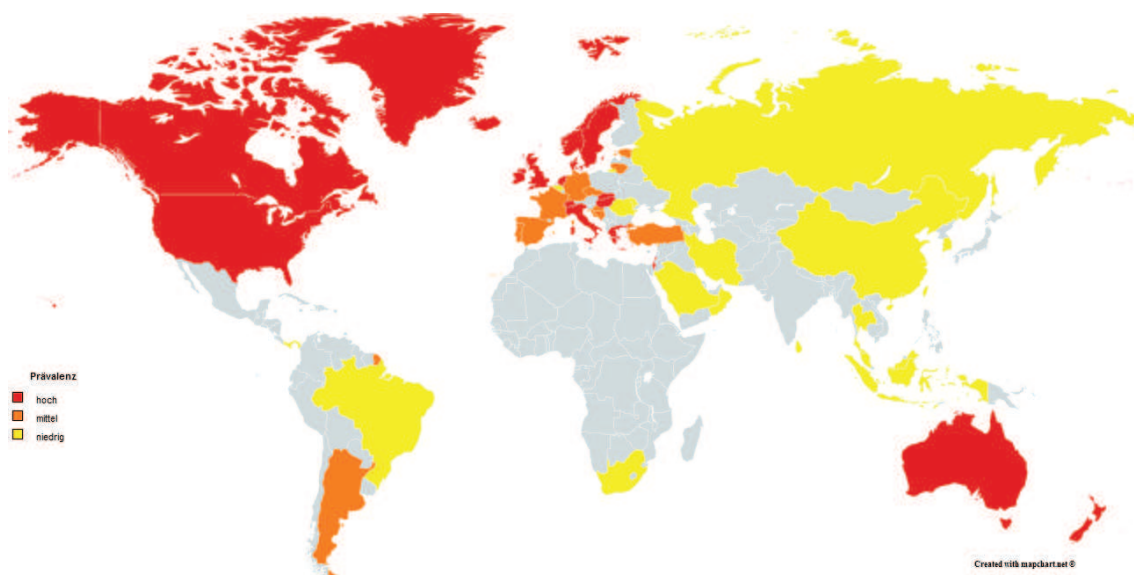


Abbildung 1. Globale Prävalenz der CED, erstellt mit mapchart.net, auf der Grundlage von Kaplan (22). Für die grau markierten Länder lagen keine Daten vor.

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen sind nicht gänzlich geklärt. Neben einem oder mehreren Umweltfaktoren wird auch eine genetische Prädisposition angenommen, untermauert durch die bislang detektierten 201 genetischen Suszeptibilitätsloci (9, 10) sowie Erkenntnisse aus Tiermodellen (23, 24), infolge derer es zu einer gestörten Immunreaktion in der Darmschleimhaut komme. Die genetische Prädisposition wird bei der CED als polygenetisch vermutet (25). Beachtenswert ist die Tatsache, dass 127 der 201 bislang entdeckten Suszeptibilitätsloci sowohl mit MC als auch mit CU assoziiert sind, so dass beide Erkrankungen als unterschiedliche Ausprägungen eines gemeinsamen mechanistischen Kontinuums aufgefasst werden können.

Der am besten etablierte Risikofaktor ist nach wie vor eine positive Familienanamnese (FA) für CED bei einem erstgradig Verwandten (26). In der Literatur findet sich eine positive FA für MC in 5-16% und für CU für 8-14% (12) der Patienten. Bei zwei kranken Elternteilen steigt das individuelle Lebenszeitrisko, an CED zu erkranken, auf über 30% (27). Neben genetischen Faktoren spielen auch externe Risikofaktoren in der Ätiopathogenese eine Rolle. Bei keinem der im Folgenden ausgeführten möglichen Risikofaktoren kann jedoch aufgrund der Studiendesigns eine Kausalität hergestellt werden. Während früher ein geringfügig häufigeres Auftreten von CU bei Männern sowie eine leichte Prädominanz des weiblichen Geschlechtes bei MC angenommen wurde (2), insbesondere bei jungen Frauen, was mit hormonellen Einflüssen in Verbindung gebracht wurde, war in einer aktuelleren systematischen Übersichtsarbeit von Molodecky et al. (6) eine deutlich stärkere Variabilität der Geschlechterratio zu erkennen (Frau-zu-Mann-Ratio für CU 0,5-1,58; für MC 0,34-1,65). Somit geht man aktuell bei Erkrankung im Erwachsenenalter von keiner klaren Geschlechterwendigkeit aus.

Der Einfluss von Aktiv- bzw. Passivrauchen ist mitunter am besten untersucht: während das Risiko für die Entstehung von MC für Raucher deutlich erhöht ist, scheint das Rauchen bezüglich der CU protektiv zu wirken (28, 29). Die Einnahme von Antibiotika erhöht einer Meta-Analyse von 2014 nach ebenfalls das Risiko, an MC (Odds Ratio 1,74), jedoch nicht an CU zu erkranken, insbesondere bei Kindern (30). Die stärkste Assoziation wurde für Metronidazol beobachtet (Odds Ratio 5,01). Mit dem Einfluss der Antibiotika hängen möglicherweise auch Infektionen, insbesondere des Gastrointestinal(GI)-Traktes, zusammen. Eine auf Befragung von Zwillingen mit CED basierende Studie von Halfvarson et al. von 2006 ergab, dass vorangegangene wiederholte gastrointestinale Infektionen das Risiko für die spätere Entwicklung von MC und CU, und Hospitalisierung aufgrund von gastrointestinalen Infektionen mit der Entwicklung von MC assoziiert sind (31).

Analog zu anderen immunologisch vermittelten Erkrankungen wie z.B. Asthma oder Diabetes mellitus Typ 1 (32), wurde auch für CED ein möglicher Einfluss von Kaiserschnittbindungen vermutet. Jedoch sind die Daten diesbezüglich sehr inkonsistent (33-36). Ähnlich widersprüchliche Daten wurde für den möglicherweise protektiven Faktor Stillen beobachtet. Erschwerend kommt hinzu, dass die Studien bezüglich Stillen und CED sehr inhomogen sind, und möglicherweise relevante Faktoren wie die Stilldauer (in Monaten) in vielen Studien nicht berücksichtigt wurden (37). In einer neueren Untersuchung an CED-Patienten aus dem asiatisch-pazifischen Raum hingegen ging eine Stilldauer von zwölf Monaten oder länger mit einem protektiven Effekt auf die Krankheitsentstehung einher (38). Als ähnlich schützend wurden in derselben Studie u.a. folgende Faktoren identifiziert: als Kind Kontakt zu Haustieren, in diesem Fall Hunden, täglicher Teekonsum sowie körperliche Aktivität. Antibiotikatherapie war auch in dieser Studie mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Das Aufwachsen auf

einem Bauernhof konnte für Asthma und Atopie als protektiver Faktor erkannt werden (39), was insbesondere durch die größere mikrobielle Vielfalt erklärt wurde, der die Kinder ausgesetzt waren (40). Parallel hierzu gibt es Anzeichen, dass die Umgebung, in der ein Kind aufwächst, auch einen Einfluss auf die Entstehung einer CED haben könnte (41), insbesondere der häufige Kontakt mit Tieren auf einem Bauernhof innerhalb des ersten Lebensjahres (42).

Über den Effekt der Muttermilch hinaus, wurde der Einfluss der Ernährung im Allgemeinen auf die Entstehung von CED, aber auch auf die Krankheitsaktivität bei Erkrankten, ebenfalls schon lange vermutet, jedoch bislang weniger systematisch untersucht. Hou et al. konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit (43) eine Assoziation zwischen einer hohen Zufuhr von Fett, Omega-6-Fettsäuren und Fleisch in der Nahrung und dem späteren Risiko für MC und CU herstellen. Eine Nahrung reich an Ballaststoffen und Obst hingegen reduzierte das Risiko für MC, sowie reichlich Gemüse das Risiko für CU. Über einen möglichen, direkten Effekt als Risikofaktor hinaus, kann bei bestimmten Risikofaktoren – Antibiotikagebrauch, Infektionen, Geburtsmodus, Stillen, Ernährung, Tierkontakt – eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke vermutet werden: Perturbationen der intestinalen Mikrobiota (44, 45).

MECHANISTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Der menschliche Darm macht beim Erwachsenen ungefähr eine Oberfläche von 32 Quadratmetern aus (46), und übertrifft damit jegliche andere Oberfläche unseres Körpers, die mit der Außenwelt kommuniziert. Doch der Darm dient nicht nur der Nahrungsspaltung und -aufnahme, sondern er erfüllt eine Reihe weiterer, elementarer Aufgaben (47). Zunächst dient eine einzige Schicht von intestinalen Epithelzellen als Barriere gegen Fremdeiweiße und Erreger. Unterstützt wird diese Funktion durch die Arbeit spezialisierter, sekretorischer Darmepithelzellen wie den Becherzellen, die durch Bildung von Mucinen die dicke Schleimschicht auf den Epithelzellen gewährleisten, sowie Paneth-Zellen, die durch die Abgabe von u.a. Lysozymen und Defensinen zur lokalen Erregerabwehr dienen. Über die schiere Abwehr von Bakterien hinaus, die den menschlichen Darm zu Abermillionen bevölkern, bewerkstelligt der Darm die wichtige Funktion der Erkennung und Toleranz von nicht-pathogenen Keimen, die die Mikrobiota ausmachen. Hinzu kommen fundamentale Prozesse wie Autophagie und Zellregeneration (48).

GENETISCHE RISIKOFAKTOREN

Die bislang entdeckten genetischen Loci, die mit CED in Verbindung gebracht werden, beherbergen Gene mit Bedeutung für all jene, unterschiedliche Bereiche, die oben angeführt wurden, z.B. Barrierefunktion und Epithelregeneration des Darms, Erregererkennung und Abwehr, Regulation der angeborenen und adaptiven Immunität, Generierung von reaktiven

Sauerstoffradikalen, Autophagie, Auflösung von ER (Endoplasmatisches Retikulum)-Stress sowie metabolische Funktionen (49).

Der erste für die Entwicklung von MC prädisponierende genetische Risikofaktor, der entdeckt wurde, waren Mutationen im Gen *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain protein 2), dessen Produkt NOD2 in der Pathogenerkennung der angeborenen Immunität eine essentielle Rolle spielt. NOD2 ist ein zytosolischer *pathogen recognition receptor* (PRR), der überwiegend in Monozyten und Paneth-Zellen exprimiert wird. Er erkennt und bindet Muramyl-dipeptid (MDP), ein Zellwandbestandteil von Bakterien, und führt zu Signaltransduktion und Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB (nuclear factor kappa B), wonach die Expression von zahlreichen Zytokinen und Chemokinen, aber auch von Defensinen hochreguliert wird. Darüber hinaus sind weitere Effektorfunktionen von NOD2 bekannt geworden, wie z.B. die Induktion von Autophagie oder die Begünstigung von immunologischer Toleranz durch Th17-Zelldifferenzierung (50-52). NOD2 ist insofern besonders interessant, weil homozygote Varianten das Erkrankungsrisiko um das 20- bis 40-fache erhöhen, heterozygote immerhin um das Zwei- bis Vierfache.

Später wurden Varianten in Genen entdeckt, die für den eben genannten Prozess der Autophagie elementar sind, wie z.B. *ATG16L1* (autophagy-related 16 like 1) oder *IRGM* (immunity-related GTPase family M). Autophagie bezeichnet den für die Homöostase von Zellen und Geweben essentiellen intrazellulären Prozess, bei dem überschüssiger zytosolischer Inhalt degradiert und recycelt wird (48). Dieser Prozess umfasst ebenso den kontrollierten Abbau von Bakterien und bakteriellen Bestandteilen (auch Xenophagie genannt), womit die Autophagie auch als Mechanismus der angeborenen Immunität betrachtet werden kann. Weitere, implizierte Gene sind *XBPI* (Autophagie) (53), *CARD9* (mukosale Immunität) (54), *FUT2* (Schleimbarriere) (55), *GPX4* (Sauerstoffradikale) (10, 54), u.v.m. Neben den vielen Genvarianten, die das Risiko für CED erhöhen, gehen *loss-of-function* Varianten in *IL23R* mit einem protektiven Effekt einher (56).

1.1.3 Pathologie

Kennzeichnend sowohl für MC als auch CU ist die schubweise oder kontinuierlich auftretende Entzündung der Darmschleimhaut. Beim MC kann prinzipiell jeglicher Anteil des GI-Traktes betroffen sein, d.h. von der Mundschleimhaut bis hin zum (peri-)analen Befall, wohingegen die CU weitestgehend auf den Dickdarm beschränkt ist (Ausnahmen: kurzstreckiger Befall des terminalen Ileums bei der Backwash-Ileitis und der Befall des oberen GI-Traktes, v.a. bei Kindern mit CU) (Tabelle 1).

Tabelle 1. Gegenüberstellung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, nach (57).

Merkmale	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Lokalisation	Oberer wie unterer GI-Trakt	Kolon (selten: Backwash-Ileitis, Befall Magen/Duodenum)
Ausbreitungstyp	Segmental („skip lesions“)	Kontinuierlich (Ausnahme: atypische CU im Kindesalter, mit z.B. Aussparung des Rektums)
Entzündungsmuster	Transmural	Mukosa und Submukosa
Makroskopie	Aphthen, tiefe Ulzerationen, Pflastersteinrelief, Stenosen	Rötung, Erosionen, Granularität, reduzierte Gefäßzeichnung, Pseudopolypen
Histologie	Granulome	Kryptenabszesse, gestörte Kryptenarchitektur
Extraintestinale Manifestation	Cheilitis, enorale Aphthen, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Uveitis etc. Arthritis peripherer Gelenke	v.a. Leber (PSC) Achsen skelettarthritis
Komplikationen	Stenosen, Fisteln	Blutung, toxisches Megakolon

Beim MC lassen sich makroskopisch oft diskontinuierliche Veränderungen nachweisen, u.a. aphthöse Läsionen, fissurale Ulzerationen sowie durch den segmentalen Befall herrschende wechselhafte Bild des „Pflastersteinreliefs“. Die CU geht mit einer diffusen, flächigen Rötung und Vulnerabilität der Schleimhaut einher. Erosionen können vorkommen. Bei chronisch bestehender Inflammation kommt es zum Verlust der Hausrührung.

Das histologische Bild von MC ist geprägt von diskontinuierlichen gemischtzelligen Entzündungsinfiltraten aus Lymphozyten, Granulozyten und Histozyten, die sämtliche Wandschichten (transmural) erfassen. Oft lassen sich Epitheloidzellgranulome finden. Im Gegensatz hierzu ist die Entzündung bei CU auf die Mukosa und Submukosa beschränkt, wo sich im Akutstadium in den Krypten Granulozyteninfiltrationen mit Kryptenabszessen nachweisen lassen, zudem eine gestörte Kryptenarchitektur, im chronischen Zustand dann auch Schleimhautatrophie und lymphozytäre Infiltrationen. Gelegentlich finden sich in der Nähe von Kryptenabszessen vereinzelte Granulome, was Schwierigkeiten in der Diagnosestellung bereiten kann.

1.1.4 Klinik

Die häufigsten Symptome und Beschwerden bei CED-Patienten sind Bauchschmerzen, Durchfall sowie Blut im Stuhl, letzteres besonders bei CU (58). Ferner kommt es auch zu Gewichtsverlust, fehlende Gewichtszunahme bzw. Wachstumsstörung, insbesondere bei MC. Weitere mögliche Symptome sind Fieber, Abgeschlagenheit und enorale Aphthen. Extraintestinale Manifestationen (EIM) sind möglich (59) und umfassen Hauteffloreszenzen wie Erythema nodosum, Beteiligung der Lippen (Cheilitis granulomatosa), entzündliche Veränderungen der Augen (Iridozyklitis, Uveitis), Arthritiden oder Arthralgien, Pankreatitis, Affektion der Leber oder der Gallenwege (primär-sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis) sowie andere, seltenere EIM wie Beteiligung von Lunge, Herz, Nieren oder Gefäßsystem (60).

1.1.5 Komplikationen und Mortalität

Aufgrund der transmuralen Entzündung können bei MC Fisteln auftreten (61), insbesondere perianal, aber auch enteroenteral (zwischen zwei Darmschlingen), enterokutan (in der Haut endend), enterovesikal (in die Harnblase), rektovaginal oder andere, seltenere Formen. Mit Fisteln vergesellschaftet oder auch an sich können Abszesse entstehen. Auf dem Boden chronischer Entzündung und narbiger Abheilung finden sich im Verlauf bei vielen Patienten mit MC zudem Stenosen und Strikturen im Dün- wie Dickdarm. Das toxische Megakolon, bei dem es zu einer lebensbedrohlichen Dilatation des Kolons mit schwerer, systemischer Inflammationsreaktion kommt, wird häufiger bei CU als bei MC beobachtet.

Sowohl bei MC als auch bei CU besteht ein erhöhtes Malignomrisiko (62). Die am häufigsten vorkommenden gastrointestinalen Malignome bei Erwachsenen mit CED, die auf dem Boden unkontrollierter Inflammation entstehen können, sind Kolorektalkarzinome, Adenokarzinome des Dünndarms, intestinale Lymphome, Analkarzinome sowie Cholangiokarzinome. Des Weiteren ist das Risiko für Tumoren erhöht, die durch die Immunsuppression begünstigt werden, wie z.B. Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome (63) oder Hautkrebs, insbesondere Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome (64), aber auch Tumoren, die durch die höhere Rate an Rauchern unter MC-Kranken per se häufiger auftreten, wie z.B. Lungenkrebs (65).

Die Mortalität für erwachsene CED-Patienten ist gegenüber der Gesamtbevölkerung entsprechend erhöht. Dieser Effekt ist für MC etwas stärker ausgeprägt als für CU (66). Die Datenlage für pädiatrische Patienten ist hingegen sehr dünn. Eine neuere Untersuchung auf der Basis einer multizentrischen Befragung von 20 europäischen Zentren zu Mortalität und Malignominzidenz ergab 18 Patienten mit malignen Erkrankungen, u.a. je drei mit

hepatolienalem T-Zell-Lymphom und EBV-assoziiertem Lymphom, ferner ein Kind mit Adenokarzinom des Dickdarms und ein Kind mit Cholangiokarzinom (17). Die häufigste Todesursache wurde in derselben Studie als Infektionen (45%) angegeben, gefolgt von Malignomen (16%), unkontrollierter Krankheitsaktivität (13%) und prozedurbedingten Komplikationen (10%).

1.2 Besonderheiten der CED im Kindesalter

Die 2005 publizierte Montreal-Klassifikation (67) sollte der standardisierten Phänotypisierung von CED Patienten dienen, um letztlich die Erkenntnisgewinne aus GWAS in einen klinischen Kontext zu überführen. In der Montreal-Klassifikation wurden drei Alterskategorien bei Diagnose bestimmt: A1 für <17 Jahre, A2 für 17-40 Jahre sowie A3 für Patienten älter als 40. Die Definition von A1 rührte lediglich vom Bedarf an einer pädiatrischen Kohorte her, war aber nicht evidenzbasiert und konnte somit auch der phänotypischen Heterogenität der Kinder nicht gerecht werden. In der Folge wurde 2011 eine für die Pädiatrie modifizierte Montreal-Klassifikation publiziert, die Paris-Klassifikation (68). Tabelle 2 und Tabelle 3 stellen die beiden Klassifikationen jeweils für MC und CU gegenüber. Abbildung 2 stellt die Befallslokalisation bzw. -ausdehnung dar.

Tabelle 2. Gegenüberstellung der Montreal- und Paris-Klassifikationen für Morbus Crohn, adaptiert nach (68).

	Montreal	Paris
Alter bei Diagnose	A1: < 17 Jahre	A1a: < 10 Jahre
		A1b: 10-<17 Jahre
	A2: 17-40 Jahre	
	A3: > 40 Jahre	
Lokalisation	L1: terminales Ileum ± Zökum	L1: distales 1/3 Ileum ± Zökum
	L2: Kolon	
	L3: Ileum + Kolon	
	L4: Beteiligung des oberen GI-Traktes	L4a: oral des Treitz'schen Bandes
L4b: aboral des Treitz'schen Bandes, oral des distalen 1/3 Ileum		
Krankheitsverhalten	B1: nicht-strikurierend, nicht-penetrierend	
	B2: strikurierend	
	B3: penetrierend	
		B2B3: strikurierend und penetrierend, zeitgleich oder versetzt
	p: perianaler Befall (<i>disease modifier</i>)	
Wachstum		G ₀ : keine Wachstumsverzögerung
		G ₁ : Wachstumsverzögerung

Tabelle 3. Gegenüberstellung der Montreal- und Paris-Klassifikationen für Colitis ulcerosa, adaptiert nach (68).

	Montreal	Paris
Ausdehnung (<i>extent</i>)	E1: Proctitis ulcerosa	
	E2: linksseitige CU (distal der linken Flexur)	
	E3: ausgedehnte Colitis (proximal der linken Flexur)	E3: ausgedehnte Colitis (distal der rechten Flexur)
		E4: Pancolitis (proximal der rechten Flexur)
Schweregrad	S0: klinische Remission	S0: nie schwer
	S1: milde CU	S1: jemals schwer
	S2: moderate CU	
	S3: schwere CU	

Die Altersgrenze innerhalb pädiatrischer CED-Erkrankungen wurde bei 10 Jahren gesetzt. Die Rationale hierfür war der unterschiedliche Phänotyp des pädiatrischen MC. Bis zum Alter von 10 Jahren wird überwiegend ein Kolonbefall bei MC beobachtet; der bei Erwachsenen häufiger angetroffene Befall des terminalen Ileums tritt auch bei Kindern häufiger ab dem vollendeten 10. Lebensjahr auf (69-74). Eine besondere Untergruppe stellt die sogenannte sehr früh beginnende CED dar (englisch: very early-onset IBD, VEO-IBD). Diese Bezeichnung trifft auf Kinder zu, bei denen die Diagnose vor Vollendung des sechsten Lebensjahres gestellt wurde. Die Gruppe der Säuglings- und Kleinkind-CED (*infantile IBD*), fortan nur noch infantile CED genannt, bezeichnet nach der Paris-Klassifikation Kinder, die vor Vollendung des zweiten Lebensjahres erkranken. Weiter unten folgt eine nähere Charakterisierung dieser beiden Gruppen.

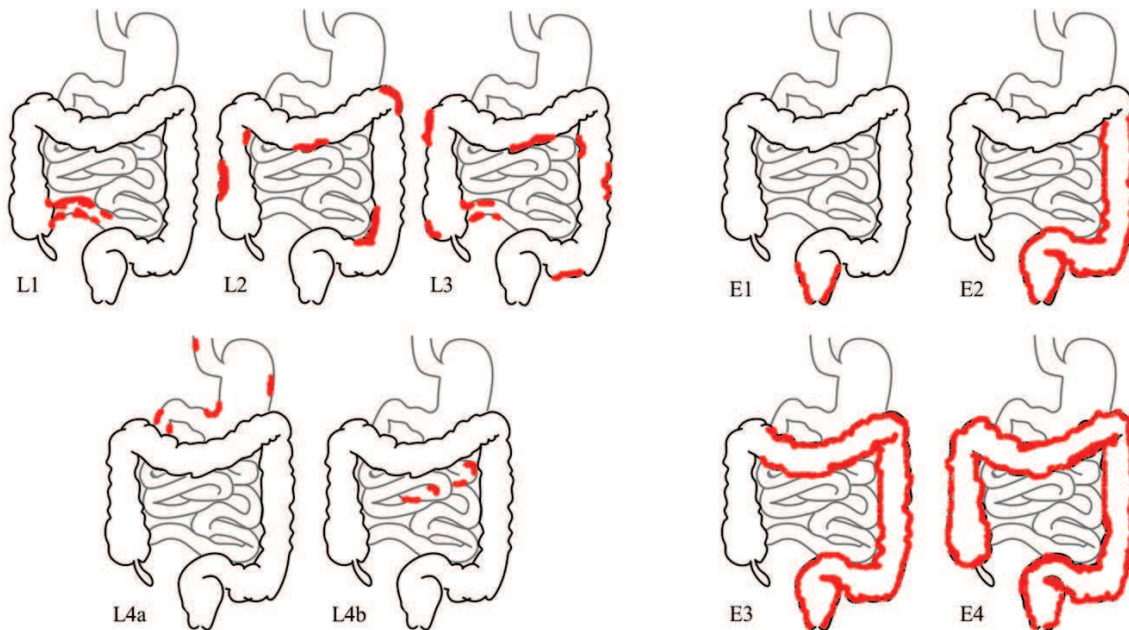


Abbildung 2. Lokalisation bei M. Crohn (L1 bis L4b) sowie Ausdehnung (*extent*) bei C. ulcerosa (E1 bis E4), nach (68).

1.2.1 Diagnostik im Kindesalter

Zur Diagnostik von CED im Kindes- und Jugendalter wurden 2014 überarbeitete Leitlinien von der europäischen Dachgesellschaft ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) veröffentlicht (75). Gemäß den revidierten Porto-Kriterien basiert die Diagnostik bei Verdacht auf CED auf dem Zusammenspiel von

1. Anamnese und körperlicher Untersuchung,
2. Laboruntersuchungen,
3. Ösophagogastroduodenoskopie und Ileokoloskopie inklusive Histologie, sowie
4. einer Darstellung des Dünndarms.

Die unter 1.1.4 angeführten Symptome sind nicht spezifisch oder pathognomonisch für CED, somit lässt sich anhand der Anamnese alleine die Diagnose CED nicht sichern. Ähnlich verhält es sich mit Blutlaborwerten, die auch bei manifester CED blande sein können. Dennoch wird in der Praxis empfohlen, folgende Werte zu bestimmen: großes Blutbild, mindestens zwei Entzündungszeichen (z.B. C-reaktives Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit), Albumin, Transaminasen und die Gamma-Glutaryltransferase. Bei atypischer Präsentation kann die Bestimmung von Autoantikörpern wie ASCA (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antikörper) oder ANCA (Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper) hilfreich sein, die Diagnose CED zu stellen und u.U. zwischen MC und CU zu unterscheiden.

Einen besonderen Stellenwert haben deshalb fäkale Entzündungsparameter wie Calprotectin oder Lactoferrin, die eine sehr hohe Sensitivität aufweisen, wenngleich sie nicht spezifisch für CED sind. Auch vor diesem Hintergrund sollten noch vor der Endoskopie Stuhl Diagnostik auf Infektionserreger durchgeführt werden. Infektionen mit Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter und *Clostridium difficile* sollten in allen CED-Verdachtsfällen ausgeschlossen werden; nach Parasiten wie *Giardia lamblia* sollte bei Risikopatienten und Patienten aus Endemiegebieten gesucht werden. Nichtsdestotrotz schließt das Vorhandensein eines Infektionserregers eine beginnende CED nicht aus, da eine Infektion oft den Beginn einer CED triggern kann.

Somit bleibt die obere und untere Endoskopie des GI-Traktes mit ausreichend Stufenbiopsien der Hauptpfeiler der Diagnostik der CED. Dabei wird neben einer kompletten Koloskopie, idealerweise mit der Darstellung des terminalen Ileums (Ileokoloskopie), auch eine Ösophagogastroduodenoskopie gefordert. Neuerdings wird auch die Bildgebung des Dünndarms empfohlen, entweder als Magnetresonanzenzenterographie (MRT-Enterographie, „Hydro-MRT“) oder als Videokapselendoskopie. Wenn sich bei der Koloskopie das makroskopische und histologische Bild einer typischen CU gezeigt hatte, kann auf eine Dünndarmdarstellung verzichtet werden.

1.2.2 Therapie im Kindesalter

Die Therapie der CED hat neben dem Erreichen und dem Erhalt der Remission auch die Vermeidung von Langzeitkomplikationen und die Gewährleistung einer altersentsprechenden bio-psycho-sozialen Entwicklung des Kindes bzw. des Jugendlichen zum Ziel. Remission wird unterschiedlich definiert (76). Neben der klinischen Remission, die durch Beschwerdefreiheit charakterisiert ist, existiert die laborchemische Remission, bei der die Normalisierung der Entzündungszeichen erwartet wird. Hierfür ist insbesondere das fäkale Calprotectin gut geeignet (77), wenngleich kein klarer Konsens herrscht, bei welchem *cutoff*-Wert eine Therapieänderung erwogen werden sollte. In den letzten Jahren hat sich zudem die Definition „mucosal healing“ – also der endoskopische und histologische Nachweis einer Ausheilung der Schleimhaut – als ultimatives Therapieziel etabliert (78).

Auch zur Therapie der CED im Kindesalter gibt es internationale Leitlinien, die in Zusammenarbeit der ESPGHAN und der ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) entstanden (76, 79). Es wird zwischen Induktionstherapie und Erhaltungstherapie unterschieden (Tabelle 4). Auch wenn viele der verfügbaren Medikamente sowohl für MC als auch für CU verwendet werden, hat sich in den letzten Jahren neue Evidenz ergeben, die unterschiedliche Herangehensweisen erklärt. Parallel zur Therapie bei Erwachsenen, kann auch in der Pädiatrie

zwischen „step-up“, d.h. einer eskalierenden Herangehensweise, sowie „top-down“, d.h. einer aggressiveren initialen Therapie mit anschließender Deeskalation unterschieden werden. In den letzten Jahren hat sich unter der zunehmenden Evidenzlage, dass eine frühe, aggressive Therapie den Langzeitverlauf günstig beeinflussen könne, das Gewicht hin zur „top-down“-Strategie verschoben, insbesondere für Patienten mit schwerem Befall (80-83).

Die exklusive enterale Ernährungstherapie mittels hochkalorischer Trinknahrung (EEE; engl. exclusive enteral nutrition) hat sich mittlerweile als Therapie der ersten Wahl zur Induktion der Remission bei Kindern mit luminalem MC etabliert.

Für Kinder mit moderatem bis schwerem MC, die die EEE nicht annehmen, werden orale Kortikosteroide (KS) empfohlen; intravenöse KS sind sehr schweren Verläufen vorbehalten. Die Vorteile der EEE gegenüber der KS sind weniger Nebenwirkungen sowie der positive Effekt auf das Wachstum (84, 85).

Für die Erhaltungstherapie stehen mehrere Medikamente zur Verfügung: Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin), Methotrexat (MTX) sowie Biologika der Wirkklasse Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-(TNF α)-Antikörper (Infliximab, Adalimumab). Anti-TNF α -Antikörper können aufgrund ihres raschen Wirkeintritts auch zur Induktionstherapie verwendet werden. Bei chronisch aktiven Verlaufsformen von luminalem MC mit vorangegangener, erfolgloser Therapie mit Thiopurinen oder MTX werden sie zur Induktions- und Erhaltungstherapie empfohlen, ebenso bei KS-refraktärem Verlauf sowie bei perianalem Befall. Aminosalicylate (5-ASA; z.B. Mesalazin, Sulfasalazin) werden nur in MC-Patienten mit sehr milder Verlaufsform und Kolonmanifestation als adjuvante Therapie empfohlen.

Tabelle 4. Übersicht der Therapieoptionen für CED bei Kindern und Jugendlichen (76, 79).

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Induktionstherapie	Exklusive enterale Ernährung	Aminosalicylate
	Kortikosteroide	
	Biologika	
Erhaltungstherapie	Azathioprin / 6-Mercaptopurin	
	Methotrexat	Aminosalicylate
	Biologika	
		Tacrolimus, Cyclosporin A
		Kolektomie
	Probiotika, Antibiotika	

Im Gegensatz dazu sind 5-ASA fester Bestandteil der Induktions- und Erhaltungstherapie bei CU mit mildem bis moderatem Verlauf. Eine Monotherapie mit 5-ASA wird nur bei der Proctitis ulcerosa empfohlen. Für moderat bis schwer verlaufende CU werden KS als Induktionstherapie empfohlen. Der Einsatz von Antibiotika bei der CU ist noch nicht etabliert, erste Studien zeigten jedoch bei therapierefraktären Patienten einen positiven Effekt einer 3-fach-Kombination im Hinblick auf Remissionsinduktion (86). Ähnlich der Erhaltungstherapie bei MC, werden auch Thiopurine für die Remissionserhaltung bei CU empfohlen. Für den Einsatz von MTX bei Kindern mit CU gibt es keine konklusiven Daten, so dass hierfür keine klare Empfehlung gegeben werden kann. Infliximab (IFX) ist wie bei MC jenen Kindern vorbehalten, die mit 5-ASA und oder AZA nicht kontrollierbar oder KS-abhängig oder KS-refraktär sind. Bei Wirkverlust von oder Intoleranz gegen IFX kann Adalimumab (ADA) verwendet werden.

Bei schwerer, therapierefraktärer Pancolitis kann die komplette Entfernung des Dickdarms (Kolektomie) die Erkrankung heilen, sofern keine Backwash-Ileitis vorliegt. Durch die Verwendung eines Dünndarminterponats kann ein sogenannter Pouch angelegt werden, welcher mit dem Rektum verbunden wird und als natürliches Reservoir fungiert. Operative Eingriffe bei MC hingegen kommen nur bei etwaigen Komplikationen in Frage, wie Stenosen und Strikturen, die ein Passagehindernis darstellen, oder bei Abszessen und Fisteln.

1.2.3 Sehr früh beginnende CED (VEO-IBD) und infantile CED

Kinder mit VEO-IBD haben oft einen aggressiveren, oft therapieresistenten Krankheitsverlauf (87) sowie frühere Notwendigkeit einer Kolektomie (88-90). Signifikant häufiger wird bei diesen Kindern die Diagnose CED-U gestellt, da in diesem frühen Stadium eine distinkte Zuordnung zu den beiden Hauptdiagnosen MC und CU oftmals unmöglich ist (70). Hinzukommt, dass früh beginnende MC sich signifikant häufig als ausschließlichen Kolonbefall (L2 nach der Paris-Klassifikation) manifestiert; parallel findet sich bei früh beginnender Colitis ulcerosa signifikant häufiger die Krankheitslokalisation E4, Pancolitis (87),

Für Kinder mit infantiler CED gelten dieselben Besonderheiten der VEO-IBD; hinzu kommt, dass bei diesen Patienten signifikant häufiger eine positive FA (mit betroffenen erstgradig Verwandten) vorliegt als bei später erkrankten CED-Patienten (91, 92). Das legt eine stärkere genetische Prädisposition oder eine stärkere Penetranz mit früherer Manifestation nahe. Eine besondere Schwierigkeit stellt die Differenzierung einer VEO-IBD von primären Immundefekten (PID) dar, die sich mit einer Colitis bzw. Crohn-ähnlichen Inflammation als erstem und bisweilen einzigem Symptom manifestieren können (92). Die frühzeitige Detektion

dieser Erkrankungen ist elementar, zumal diese Patienten einer anderen Form der Therapie, z.T. einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, zugeführt werden können (93).

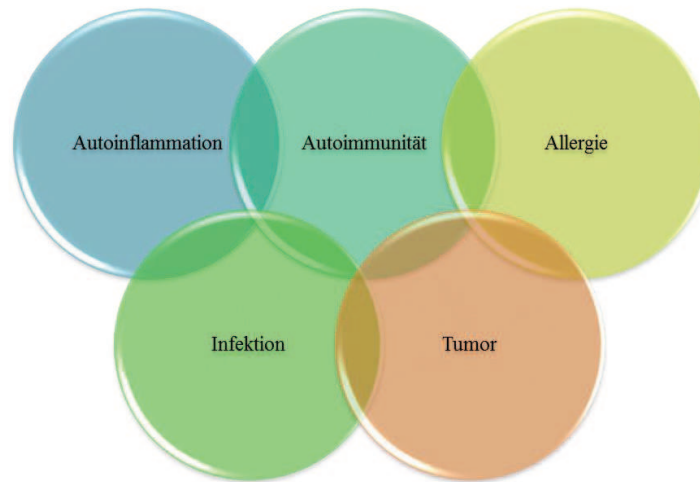


Abbildung 3. Die möglichen Manifestationen primärer Immundefekte.

Primäre Immundefekte sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, denen genetische Mutationen zugrunde liegen, die verschiedene Teilaspekte des Immunsystems alterieren können. Der Einzug neuartiger Sequenzieretechnologie in den medizinisch-wissenschaftlichen Alltag hat zur Entdeckung von zahlreichen neuen PID in der letzten Dekade geführt. Gemäß der aktuellsten Klassifikation der IUIS (International Union of Immunological Societies) sind mindestens 300 verschiedene genetisch definierte PID bekannt (94, 95). Dabei hat die klinisch-symptomatische Heterogenität innerhalb der großen Liga der PID einerseits, aber auch interindividuelle Variabilität der Krankheitsbilder andererseits, zu einem gewissen Paradigmenwechsel in der klinischen Immunologie geführt (96, 97). Während früher PID hauptsächlich als höhere Suszeptibilität für Infektionen, mitunter nur durch bestimmte Pathogene, gesehen wurde, wissen wir heute, dass auch andere klinische Manifestationen durch Immunpathologien bedingt sein können (Abbildung 3).

So gibt es zahlreiche PID, die mit einer intestinalen Inflammation auffallen können (Abbildung 4). Es sind diese u.a. IL-10- und IL-10-Rezeptor-Defizienz (98, 99), CGD (*chronic granulomatous disease*, septische Granulomatose) (100), Wiskott-Aldrich-Syndrom (101), IPEX (*immunodeficiency, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) (102), XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis*)-Defizienz (103) und die anhydrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt (104). Die Defekte der IL-10-Signalkaskade stellen eine Besonderheit dar, indem sie das monogenetische Ende des Spektrums der bislang als polygenetisch und komplex vererbt angenommenen Suszeptibilität für CED repräsentieren und zudem fast immer eine volle Penetranz aufweisen (98, 99, 105, 106).



Abbildung 4. Darstellung von primären Immundefekten, die mit intestinaler Inflammation einhergehen können. Bildnachweise: (107-112).

Die Erkennung der oben genannten PIDs setzt ein hohes Maß an Sensibilität und eine gründlich erhobene Eigen- und Familienanamnese voraus. Zudem sollte zur Detektion eben dieser PID eine immunologische Basisdiagnostik fester Bestandteil der diagnostischen Abklärung von VEO-IBD darstellen, wenn etwaige Verdachtsmomente bestehen (Tabelle 5).

Tabelle 5. Alarmzeichen, die für einen zugrunde liegenden PID sprechen können, nach (75).

Positive FA für primäre Immundefekte
Konsanguinität der Eltern
Zwei oder mehr Familienangehörige mit früh beginnender CED
Therapierefraktärer, schwerer Verlauf, insbesondere mit perianaler Erkrankung
Rezidivierende Infektionen (z.B. Pneumonie, Hautabszesse), ohne bestehende Immunsuppression
Neutropenie, Thrombozytopenie oder pathologische immunologische Befunde (z.B. Hypogammaglobulinämie), ohne bestehende Immunsuppression
Nageldystrophien oder Haaranomalien (z.B. Trichorrhexis nodosa)
Hautpathologien (sehr frühe Ekzeme, Pigmentanomalien)

1.3 Das CEDATA-GPGE® Register

Das Register CEDATA-GPGE® wurde im Jahre 2004 von der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) implementiert und hatte den Zweck, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit CED zu verbessern (113, 114).

Zu den erfassten Daten gehören Angaben zur Anamnese und Symptomatik bei Diagnosestellung, Befallsmuster, durchgeführte Diagnostik, aber auch die im Verlauf entstandenen Komplikationen und die jeweilige Therapie. Diese Daten wurden verwendet, um die unter 1.4 genannten Fragestellungen zu beantworten.

1.4 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, die Kinder mit VEO-IBD, die im CEDATA-GPGE® Register erfasst sind, im Hinblick auf mehrere Aspekte im Vergleich zu Kindern mit späterer Manifestation zu untersuchen:

- 1) Was charakterisiert ein Kind mit VEO-IBD, d.h. welches sind die krankheitsspezifischen Besonderheiten dieser Kohorte bezüglich Demographie, Symptome, Diagnose und Befallsmuster?
- 2) Wie sind die diagnostische Latenz, die Vollständigkeit der Diagnostik sowie die Rate an Kindern, bei denen die Diagnose revidiert werden muss?
- 3) Wie werden VEO-IBD Kinder behandelt, wie häufig sind Komplikationen, und wie ist der Krankheitsverlauf insgesamt?
- 4) Inwieweit unterscheiden sich Kinder mit infantiler CED von Kindern mit späterem Krankheitsbeginn?

2 Patienten und Methoden

2.1 Das Register


Das Register CEDATA-GPGE® wurde nach der Gründung 2004 bis 2008 am Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der TU Dresden verwaltet, danach bis 2010 am Institut für Epidemiologie im Helmholtz Zentrum München. Aktuell wird das Register seit dem 01.10.2010 an der Universitätskinderklinik Gießen geführt.

Jede Klinik bzw. jeder Arzt in Deutschland und Österreich, die/der einen pädiatrischen Patienten mit CED betreut, kann nach Einverständnis des Patienten und dessen Vormunds die Daten des Patienten pseudonymisiert melden. Die Finanzierung erfolgt gänzlich über Spenden; die meldenden Institutionen werden finanziell nicht vergütet.

Seit August 2013 erfolgt die Dateneingabe über eine Online-Plattform (114), zuvor erfolgte die Eingabe der Patientendaten manuell mittels Meldebögen. Neben dem Erstmeldebogen (Abbildung 5), der einmalig bei Neueinschluss des Patienten ausgefüllt wird, gibt es den Dokumentationsbogen (Abbildung 6), der bei Neueinschluss sowie idealerweise bei jeder ambulanten oder stationären Vorstellung des Patienten ausgefüllt und übermittelt wird.

Auf dem Erstmeldebogen werden folgende patientenspezifische Parameter erfasst: persönliche Daten wie u.a. Geburtsmonat und -jahr, Geschlecht, anthropometrische Parameter, die erteilte Diagnose (MC, CU oder CED-U) sowie anamnestische Angaben wie Zeitpunkt der ersten Symptomatik, Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Symptome vor oder bei Diagnosestellung, Vorhandensein etwaiger extraintestinaler Manifestationen sowie die FA für CED.


Der Dokumentationsbogen ist deutlich ausführlicher und umfasst Angaben zur aktuellen Anamnese, anthropometrische Parameter, den körperlichen Untersuchungsbefund inklusive des Perianalbefundes, Laborwerte, durchgeführte Diagnostik, aktuelle Therapie inklusive chirurgischer Eingriffe, Komplikationen, Komorbiditäten sowie die aktuell vergebene Diagnose.



CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED)
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

ERSTMELDEBOGEN

Name
 Vorname
 Geburtsdatum (MM/JJJJ)
 Sex
 Geb. dat. Mutter (MM/JJJJ)
 Postleitzahl

Einverständniserklärung: ja nein 

Gewicht: kg Größe: cm

Größe: cm (Mutter)

Größe: cm (Vater)

Diagnose

Morbus Crohn Colitis ulcerosa Colitis indeterminata

Anamnese

Auftreten erster Symptome: / (Monat / Jahr)

Symptomatik bis zur Diagnosestellung:	Extraintestinale Symptome: <input type="radio"/> keine
<input type="checkbox"/> sichtbares Blut im Stuhl <input type="checkbox"/> Anämie <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Leistungsknick <input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> sonstige Fistel <input type="checkbox"/> Gewichtsstillstand/-verlust <input type="checkbox"/> Perianale Läsion (Fistel, Abszess) <input type="checkbox"/> Wachstumsstörung <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> Auge <input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Leber/Gallenwege/Pankreas <input type="checkbox"/> PSC <input type="checkbox"/> Gelenk: Entzündung <input type="checkbox"/> Gelenke: Schmerzen <input type="checkbox"/> Wirbelsäule <input type="checkbox"/> andere: _____

Datum der Diagnosestellung: / (Monat / Jahr)

Diagnosestellung durch:

Kindergastroenterologe
 anderer Kinderarzt
 Gastroenterologe, Erwachsene

Internist / Allgemeinmediziner
 Kinderchirurg / Chirurg

Diagnosestellung in:

Eigener Klinik/Praxis
 (andere) Praxis

anderer Klinik

Anzahl leiblicher Geschwister, Schwestern(n): Brüder: Zwillingsgeschwister?

CED in der Familie: nein

	Mutter	Vater	Geschwister	andere
Morbus Crohn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
unklare CED	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

(Version 01/08)

Unterschrift:

Abbildung 5. Erstmeldebogen, Papierversion.



CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED)
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN
DOKUMENTATIONSBOGEN



<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>Name</td> <td>Vorname</td> <td>Geburtsdatum (MM/JJJJ)</td> <td>Sex</td> <td>Geb.dat. Mutter (MM/JJJJ)</td> <td>Postleitzahl</td> <td>Patentenidentifikation</td> <td></td> </tr> </table>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							Name	Vorname	Geburtsdatum (MM/JJJJ)	Sex	Geb.dat. Mutter (MM/JJJJ)	Postleitzahl	Patentenidentifikation		Vorstellungsdatum aktuell <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																												
Name	Vorname	Geburtsdatum (MM/JJJJ)	Sex	Geb.dat. Mutter (MM/JJJJ)	Postleitzahl	Patentenidentifikation																							
				Vorstellungsdatum vorheriges <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>																									
Basisdaten	Vorstellungsart <input type="radio"/> ambulant <input type="radio"/> stationär <input type="checkbox"/> andere chronische Erkrankungen		Untersuchungsanlass <input type="radio"/> geplant <input type="radio"/> akut		Diagnose <input type="radio"/> M. Crohn <input type="radio"/> Colitis ulcerosa <input type="radio"/> Colitis indeterminata		<input type="checkbox"/> Wechsel																						
	Größe [cm] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>						Gewicht [kg] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>						Knochenalter <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Jahre</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Erhebung: (Monat/Jahr)</td> </tr> </table>						Jahre								Erhebung: (Monat/Jahr)		
Jahre																													
Erhebung: (Monat/Jahr)																													
Anamnese	Befinden <input type="radio"/> sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schlecht <input type="radio"/> sehr schlecht		Appetit <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> schlecht		Alltagsaktivität Einschränkung <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> geringe <input type="radio"/> deutliche		Konsistenz <input type="radio"/> geformt <input type="radio"/> breiig <input type="radio"/> flüssig																						
	Stuhlgang Blut im Stuhl <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> gelegentlich, wenig <input type="radio"/> meistens, wenig <input type="radio"/> viel		Anzahl <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">/ tagsüber</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">/ nachts</td> </tr> </table>						/ tagsüber								/ nachts				Bauchschmerzen <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leichte <input type="radio"/> mittelschwere <input type="radio"/> schwere <input type="checkbox"/> nächtliche								
/ tagsüber																													
/ nachts																													
Untersuchung	Abdominalbefund <input type="radio"/> unauffällig <input type="checkbox"/> Druckschmerz <input type="checkbox"/> Resistenz <input type="checkbox"/> Abwehrspannung <input type="checkbox"/> Stoma		Analbefund <input type="radio"/> unauffällig/reizlose Marissen <input type="radio"/> Rhagade/Fissur <input type="radio"/> inaktive Fistel <input type="radio"/> sezernierende Fistel/Abszess <input type="checkbox"/> entzündliche Induration <input type="checkbox"/> perianales Ekzem		Extraintestinale Symptome <input type="radio"/> keine <input type="checkbox"/> Auge <input type="checkbox"/> Fieber > 38,5°C > 3 Tage <input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Wirbelsäule <input type="checkbox"/> Leber/Gallenwege/Pankreas <input type="checkbox"/> andere:		Lippen- / Mundbeteiligung <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="checkbox"/> Gelenke: Schmerzen <input type="checkbox"/> Gelenke: Entzündung <input type="checkbox"/> PSC																						
	Pubertät nach Tanner PH (1-5) B (1-5) Hodenvolumen ml Menarche (Jahr)																												
Labor	Hämoglobin <input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl		CRP <input type="radio"/> mg/l <input type="radio"/> mg/dl		Lipase <input type="radio"/> µmol/l's <input type="radio"/> U/l		Calprotectin <input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> mg/l																						
	Hämatokrit <input type="radio"/> %		BSG		MCV <input type="radio"/> f <input type="radio"/> µm³		Laktoferrin <input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> mg/l																						
		Thrombozyten <input type="radio"/> Gp/l <input type="radio"/> T/l		ALAT (GPT) <input type="radio"/> µmol/l's <input type="radio"/> U/l		Albumin i.S. <input type="radio"/> g/l <input type="radio"/> g/dl																							
		Leukozyten <input type="radio"/> Gp/l <input type="radio"/> T/l		Gamma-GT <input type="radio"/> µmol/l's <input type="radio"/> U/l		Kreatinin i.S. <input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> mg/dl																							
						Urinuntersuchung <input type="radio"/> n. durchgef. <input type="checkbox"/> Proteinurie <input type="radio"/> unauff. <input type="checkbox"/> Hämaturie																							
Apparative Diagnostik	<input type="radio"/> keine <input type="checkbox"/> Ileokoloskopie <input type="checkbox"/> Ösophagogastroduodenoskopie <input type="checkbox"/> Rektosigmoidoskopie		<input type="checkbox"/> Rö-Sellink <input type="checkbox"/> Koloskopie <input type="checkbox"/> Ultraschall		<input type="checkbox"/> MRT Becken <input type="checkbox"/> MRT Darm <input type="checkbox"/> andere:		<input type="radio"/> keine <input type="checkbox"/> CT Bauch <input type="checkbox"/> Histologie																						
	<input type="checkbox"/> unaufrichtig <input type="checkbox"/> Ösophagus <input type="checkbox"/> Magen <input type="checkbox"/> Duodenum		<input type="checkbox"/> keine Änderungen <input type="checkbox"/> übriger Dünndarm <input type="checkbox"/> term. Ileum <input type="checkbox"/> Zökum		<input type="checkbox"/> keine neuen Informationen <input type="checkbox"/> Colon asc. <input type="checkbox"/> Colon trans. <input type="checkbox"/> Colon desc.		Komplikationen / OP <input type="checkbox"/> Perianalfistel <input type="checkbox"/> Perianalabszess <input type="checkbox"/> intraabdom. Absz. <input type="checkbox"/> Stenose <input type="checkbox"/> andere: <input type="checkbox"/> OP:																						
Lokalisation	<input type="radio"/> keine Therapie						<input type="radio"/> keine																						
	Oral / i.v. (in mg/d) SASP (Sulfasalazin) <input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> 5-ASA (Mesalazin) <input type="checkbox"/> Azathioprin <input type="checkbox"/> 6-MP <input type="checkbox"/> Kortikoide <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> p.o. <input type="checkbox"/> zwischenzeitlich Steroidtherapie seit letzter Dokumentation <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja						Augenarzttermin seit letzter Vorstellung <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja																						
Therapie	Em-Therapie <input type="checkbox"/> ausschließliche <input type="radio"/> p.o. <input type="radio"/> per Sonde <input type="checkbox"/> nächtliche Sondierung <input type="checkbox"/> kalorische Supplementierung <input type="checkbox"/> Produkt:						Psychosoziale Therapie <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja																						
	Rektal <input type="checkbox"/> 5-ASA (Mesalazin) <input type="checkbox"/> Kortikoide <input type="checkbox"/> Budesonid						nicht dokumentierte Vorstellungen seit letzter Dokumentation <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(Anzahl der Vorstellungen)</td> </tr> </table>						(Anzahl der Vorstellungen)																
(Anzahl der Vorstellungen)																													
		andere <input type="checkbox"/> Methotrexat <input type="checkbox"/> Antibiotika <input type="checkbox"/> Komplementärmedizin <input type="checkbox"/> Eisen <input type="checkbox"/> Cyclosporin A <input type="checkbox"/> Probiotika <input type="checkbox"/> Calcium/Vitamin D <input type="checkbox"/> Vit. / Spuren. <input type="checkbox"/> Infliximab <input type="checkbox"/> Säureblocker <input type="checkbox"/> andere:																											
		Therapie Nebenwirkung <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> ja:																											
		Ambulanz-Nr. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>						Unterschrift:		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 100%; height: 40px;"></td> </tr> </table>																			

(Version 01/08)

Abbildung 6. Dokumentationsbogen, Papierversion.

2.2 Patienten und Datenschutz

Sämtliche Daten im CEDATA-GPGE-Register wurden prospektiv erfasst. Es wurden alle Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die seit Etablierung des Registers bis zum Stichtag 24.11.2014 gemeldet waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen kein Alter bei Diagnose angegeben wurde. Zur besseren Gegenüberstellung wurde die in den Leitlinien anerkannte Alterseinteilung verwendet: zunächst alle Kinder, bei denen die Diagnose vor Vollendung des 6. Lebensjahres gestellt wurde (VEO-IBD); dann Kinder, die bei Diagnose 6 Jahre oder älter waren, aber das 10. Lebensjahr nicht vollendet hatten ($6 < 10$); sowie zuletzt die Gruppe der Kinder, die bei Diagnosestellung 10 Jahre oder älter waren (≥ 10). Der Verständlichkeit wegen werden die Gruppen im Folgenden als Gruppe 1 (VEO-IBD), Gruppe 2 ($6 < 10$) sowie Gruppe 3 (≥ 10) bezeichnet.

Darüber hinaus wurde innerhalb der VEO-IBD-Gruppe die Subgruppe der Kinder mit Diagnose vor Vollendung des zweiten Lebensjahres nach Maastricht infantile CED (68) – analysiert und mit den Patienten mit Diagnosestellung zwischen 2 und 6 Jahren verglichen. Die Gruppe der infantilen CED wurde als Gruppe 1a bezeichnet, die Gruppe mit Diagnosestellung zwischen 2 und 6 Jahren als Gruppe 1b.

Bei Etablierung des Registers (zunächst unter der Zuständigkeit des Instituts für Medizinische Informatik und Biometrie der TU Dresden) wurde eine zustimmende Stellungnahme der zuständigen Ethikkommissionen und des jeweiligen Datenschutzbeauftragten des Zentrums erwirkt, an dem das Register jeweils angesiedelt war. (Institut für Epidemiologie im Helmholtz Zentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München sowie die Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Justus-Liebig-Universität Gießen) Für die aus Österreich meldenden Kliniken besteht ein separates, positives Votum.

2.3 Methoden

Folgende Variablen aus dem Register wurden in den unten angeführten thematischen Kapiteln untersucht:

1.) Deskriptive Analyse:

- Alter bei Auftreten von Symptomen,
- Alter bei Diagnose,
- Geschlecht,
- Nachbeobachtungszeit, definiert als Zeit vom Einschluss in das Register bis zur letzten Dokumentation,
- Familienanamnese (FA), definiert als jegliches Familienmitglied mit CED,
- Alter der Mutter bei Geburt des Kindes,
- Anzahl der Geschwister;

2.) Diagnostik:

- Diagnostische Latenz, definiert als Zeit des erstmaligen Auftretens der Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung,
- Diagnose bei Einschluss ins Register (MC, CU oder CED-U),
- Diagnose bei der letzten Dokumentation,
- Anteil der Kinder mit Wechsel der Diagnose im Verlauf,
- Dokumentierte Diagnostik nach revidierten Porto-Kriterien,
- Vollständigkeit der Diagnostik, definiert als Dokumentation einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sowie einer Koloskopie bzw. Ileokoloskopie;

3.) Symptome bei Diagnose und Komplikationen im Verlauf:

- Gastrointestinale Symptome bei Diagnosestellung,
- Befallsmuster nach Paris-Klassifikation bei Diagnosestellung,
- Extraintestinale Manifestationen bei Diagnosestellung,
- Komplikationen wie Abszesse, Stenosen, Fisteln im Verlauf,
- Operative Eingriffe im Verlauf;

4.) Therapie und Ansprechen:

- Angewandte Therapie, initial sowie im Verlauf,
- Die ärztliche Gesamtbeurteilung (ÄGB; *physician global assessment*, PGA) als Maßstab für das Ansprechen auf die Therapie sowie
- Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI) bzw. die Berechnung der Z-Werte für Alter und Geschlecht als Verlaufsparemeter.

Ad 2.) Für die Auswertung der Vollständigkeit der Diagnostik wurden lediglich jene Dokumentationsbögen analysiert, die innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung des jeweiligen Patienten erfasst worden waren. Die dokumentierte Diagnostik wurde mit den revidierten Porto-Kriterien zur Diagnostik von CED im Kindesalter (75) abgeglichen. Die diagnostische Latenz, also die Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Diagnosestellung, wurde untersucht, um mögliche Verzögerungen in der Diagnostik und Unterschiede diesbezüglich zwischen den Altersgruppen darzustellen. Es wurde jeweils die bei der Erstmeldung dokumentierte Diagnose sowie die bei der letzten Meldung dokumentierte Diagnose jedes Patienten untersucht. Etwaige Diagnosewechsel wurden erfasst. Sollte es zu mehrfachem Wechsel der Diagnose gekommen sein, wurde je die zuletzt vergebene Diagnose in Betracht gezogen.

Ad 3.) Das Befallsmuster bei Diagnose wurde analog zur Paris-Klassifikation (68) analysiert. Hierbei wurden, analog zur Analyse der durchgeführten Diagnostik, zunächst nur die Datensätze untersucht, die innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung in das Register eingegangen waren. Es wurde jeweils der prozentuale Anteil der jeweiligen Kohorte mit dem Befallstyp (L1, L2, L3 oder L4 für MC; E1, E2, E3 oder E4 für CU) angegeben. Der Befall des oberen GI-Traktes bei MC (L4a und L4b) wurde zusammengefasst als L4. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde bei Patienten mit mehreren Angaben (z.B. L2L4ab) der Befall einzeln zugeordnet (in diesem Fall zu L2 und zu L4). Als Abszess wurden intraabdominelle, perianale, subkutane, Abszesse im Becken sowie sonstige Abszesse zusammengefasst. Unter Fisteln wurden perianale, rektovaginale, enterokutane, enterovesikale, enteroenterale, enterocolische, Pouch-vaginale, blindendende, sonstige und Nabelfisteln subsumiert. Von den dokumentierten Operationen wurden folgende in die Untersuchung einbezogen: Kolektomie inkl. Hemikolektomie, Teilresektionen inkl. Dünndarm- oder Kolonteilresektion, Ileozökal- und Rektumresektion, Strikturoplastik, Stoma-Anlage, sowie Pouch-Neuanlage oder -Revision.

Ad 4.) Zur besseren Beurteilbarkeit über die Jahre wurden Zeitpunkte definiert. Der initiale Zeitpunkt, fortan *baseline* genannt, wurde als Diagnosezeitpunkt bis maximal 3 Monate hiernach definiert; hierbei wurde zur Erfassung der Parameter Therapie, ÄGB sowie Z-Werte der frühestmögliche Dokumentationsbogen herangezogen. Zeitpunkt 1 wurde definiert als 12 Monate nach Diagnosestellung ± 3 Monate Varianz (d.h. 9-15 Monate), wobei der letztmögliche Dokumentationsbogen in die Auswertung eingeflossen ist. Zeitpunkt 2 lag bei 24 ± 3 Monaten usw. Als Referenz zur Berechnung der Z-Werte dienten die UK-WHO Wachstumsperzentilen der Royal College of Paediatrics and Child Health aus dem Jahre 2009 (115, 116). Die ÄGB basiert auf der klinischen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den behandelnden Arzt. Hierbei wird unterschieden zwischen Remission (=1), leichter (=2), moderater (=3) sowie schwerer (=4) Krankheitsaktivität.

Die im Register erfassten Daten wurden mittels Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) extrahiert und in die Statistiksoftware SAS Enterprise for Windows 9.2 (SAS Institute, Cary, USA) eingelesen. Die deskriptiven Analysen sowie die Erstellung der Grafiken und Tabellen wurden sowohl durch Microsoft Excel als auch mittels SAS vorgenommen. Statistische Berechnungen wurden mit SAS durchgeführt. Für die deskriptiven Analysen wurden der Median und die Streubreite angegeben. Kategorische Variablen wurden mittels 4-Felder-Tafel und Fisher's exaktem Test analysiert; Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich kontinuierlicher Variablen wurden für normalverteilte bzw. nicht-normalverteilte Variablen mittels t-Test respektive Mann-Whitney-U-Test berechnet. Mittels Log-rank-Test wurden jeweils die Zeit bis zum Beginn einer Infliximab-Therapie bzw. bis zu einem operativen Eingriff ermittelt; die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels SAS erstellt. Die p-Werte wurden in der Regel zweiseitig errechnet, falls nicht anders angegeben. Das statistische Signifikanzniveau wurde als $\alpha=0,05$ festgelegt.

2.4 Zusatzerhebung mittels Fragebogen

Einer gesonderten Analyse wurden die Kinder mit der Diagnose einer infantilen CED (d.h. Diagnose innerhalb der ersten zwei Lebensjahre) unterzogen. Zur Beurteilung des Langzeitverlaufs dieser Patienten und anderer Parameter, die im Register nicht erfasst werden, wurde ein Fragebogen konzipiert (Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9) und an alle Zentren verschickt, die Patienten mit infantiler CED an das Register gemeldet hatten. Es war anzunehmen, dass mittels dieses Fragebogens eine bessere Aussage insbesondere bezüglich des Langzeitverlaufs möglich sein sollte, da auf diesem Weg zusätzliche und auch aktuellere Daten der Patienten erhoben wurden, die möglicherweise im Register nicht mehr weiter gemeldet wurden. Mittels dieses Fragebogens wurden folgende Daten erhoben:

- Allgemeine Daten wie z.B. ob der Patient noch lebt (ggf. Todesursache), Ethnie, Konsanguinität der Eltern, Familienanamnese (auch für immunologische Erkrankungen);
- klinische Daten, wie z.B. ob vor CED-Diagnose eine alternative (Verdachts-)Diagnose bestand wie z.B. Kuhmilchproteinallergie; oder ob im Verlauf die Diagnose CED revidiert wurde in z.B. PID; ob eine immunologische Diagnostik erfolgte und ob ggf. Pathologien entdeckt wurden; ob der Patient sich in Remission befindet;
- sowie Daten zur Therapie.

2.5 Erfahrungen aus unserem Zentrum

Zuletzt wurden diese Daten dem Patientenkollektiv gegenübergestellt, das an unserem Zentrum (Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München) betreut wird. Anhand von Aktenstudium wurden folgenden Variablen untersucht: Wechsel der Diagnose, Krankheitsverlauf sowie Ansprechen auf die Therapie. Außerdem wurde untersucht, ob bei diesen Kindern eine immunologische Diagnostik durchgeführt und ob ggf. eine alternative Diagnose gestellt wurde, z.B. die eines PID.

CEDATA-GPGE Fragebogen –
Nachbeobachtung von Patienten mit sehr früh beginnender CED (VEO-IBD)

1. Patienten-ID

2. Allgemeine Daten

Geschlecht: weiblich männlich

Geburtsdatum: / /

Ist der Patient am Leben? Am Leben verstorben, Datum / / Ursache:

Unbekannt

Ethnie: Kaukasier
 Jüdisch
 Schwarz (z.B. afrikanisch, haitisch, jamaikanisch)
 Asiatisch (z.B. chinesisch, japanisch, vietnamesisch, kambodschanisch, philippinisch, koreanisch)
 Südasiatisch (z.B. ostindisch, pakistanisch, sri-lankisch, punjabi, bangladeshi)
 Arabisch / Westasiatisch (z.B. ägyptisch, persisch, marokkanisch, libanesisch, afghanisch, armenisch)
 Lateinamerikanisch (z.B. mexikanisch, kubanisch, puerto-ricanisch, mittel-/südamerikanisch)
 Türkisch, ggf. spezifizieren:
 Andere:

Geburtsland:

Falls nicht in Deutschland (bzw. Österreich), wann zugezogen?
(Datum oder Alter des Kindes bei Zuzug)

Herkunftsland der Mutter:

Herkunftsland des Vaters:

Sind die Eltern konsanguin? Nein Ja Unbekannt

Falls ja, bitte spezifizieren

Familienanamnese Nein Ja Unbekannt

Familienanamnese für CED:

Falls ja, bitte spezifizieren:

Falls bekannt, Familienanamnese für (auto-)inflammatorische und Autoimmunerkrankungen, primäre Immundefekte, Tumorerkrankungen, frühe unklare Todesfälle inkl. Kindstod/Aborte, Allergien:

Anthropometrie

	Körperlänge (cm):	Gewicht (kg):
Bei Geburt: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bei Diagnosestellung: Datum: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bei der letzten Vorstellung: Datum: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Abbildung 7. Fragebogen zur Erhebung der Daten von Patienten mit infantiler CED, Seite 1 (abgewandelt nach Christoph Klein und Daniel Kotlarz).

3. Klinische Angaben

Datum Symptombeginn: / /

Datum Diagnosestellung: / /

Welche Diagnose wurde initial gestellt?
 Morbus Crohn
 Colitis ulcerosa
 Colitis indeterminata (unklassifizierbare CED, IBD-U)

Wurde vor der Diagnosestellung CED eine andere Diagnose gestellt, z.B. Kuhmilchproteinallergie, die dann durch die Diagnose CED revidiert wurde?
 Nein Ja, Unbekannt
 Morbus Crohn
 Colitis ulcerosa
 Colitis indeterminata (unklassifizierbare CED, IBD-U)
 Kuhmilchproteinallergie / Allergische Colitis
 Infektiöse Colitis
 Andere:

Welche Diagnose wurde zuletzt gestellt? (bei der letzten ambulanten oder stationären Vorstellung)
 Morbus Crohn
 Colitis ulcerosa
 Colitis indeterminata (unklassifizierbare CED, IBD-U)
 Kuhmilchproteinallergie / Allergische Colitis
 Infektiöse Colitis
 Andere:

Wurde eine Diagnostik auf Immundefekte durchgeführt? Wenn ja, welche Tests?
 Nein Ja, Unbekannt

Wurde die Diagnose eines primären Immundefektes bzw. einer Immunpathologie gestellt?
 Nein Ja, Unbekannt

Liegt oder lag eine maligne oder andere (schwere) Erkrankung vor (Nebendiagnosen)?
 Nein Ja, Unbekannt

Befindet sich der Patient in Remission?
 Ja, histologisch (mucosal healing)
 Ja, klinisch
 nein

4. Bisherige Therapie

4.1. Ernährung

Stillen:	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unbekannt	Dauer (Start – Ende):	<input type="text"/>
Beginn Formulanahrung (Lebensmonate):	<input type="text"/>		<input type="text"/>
Beginn Beikost (Lebensmonate):	<input type="text"/>		<input type="text"/>
Eliminationsdiät	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unbekannt	Falls ja, bitte spezifizieren:	
Formula:	<input type="text"/>	Dauer (Start – Ende):	<input type="text"/>
		Ansprechen:	Gut <input type="radio"/> Partuell <input type="radio"/> Kein <input type="radio"/> Ø toleriert <input type="radio"/>
Exklusive enterale Ernährungstherapie:	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unb.	Falls ja, bitte spezifizieren:	
Formula:	<input type="text"/>	Dauer (Start – Ende):	<input type="text"/>
Total:	<input type="text"/>	Ansprechen:	Gut <input type="radio"/> Partuell <input type="radio"/> Kein <input type="radio"/> Ø toleriert <input type="radio"/>
Partiell:	<input type="text"/>		<input type="text"/>
Parenterale Ernährung:	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unb.	Falls ja, bitte spezifizieren:	
Formula:	<input type="text"/>	Dauer (Start – Ende):	<input type="text"/>
Total:	<input type="text"/>	Ansprechen:	Gut <input type="radio"/> Partuell <input type="radio"/> Kein <input type="radio"/> Ø toleriert <input type="radio"/>
Partiell:	<input type="text"/>		<input type="text"/>

Abbildung 8. Fragebogen zur Erhebung der Daten von Patienten mit infantiler CED, Seite 2 (abgewandelt nach Christoph Klein und Daniel Kotlarz).

4.2. Antibiotika-Therapie

Nein Ja Unbekannt

Medikament:	Ansprechen			
	Gut	Partiell	Kein	Ø toleriert
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.3. Antiinflammatorische, immunmodulierende und immunsuppressive Therapie

Medikament (Dosierung, mg/kg/d):	Nein Ja Unb			Dauer (Start – Ende):	Ansprechen			
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		Gut	Partiell	Kein	Ø toleriert
Mesalazin (5-ASA), Sulfasalazin:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Steroide:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Azathioprin, 6-Mercaptopurin:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Methotrexat:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infliximab:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andere Biologika:								
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andere:								
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.4. Chirurgische Therapie

Behandlung:	Nein Ja Unb			Datum:	Dauer (Start – Ende):	Ansprechen		
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			Gut	partiell	kein
PEG:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ileostoma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kolostoma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Darmresektion:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Strikturoplastik:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fistel-/Abszessbehandlung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andere:								
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.5. Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)

Ansprechen
Gut partiell kein

Nicht durchgeführt Durchgeführt am: / /

5. Therapie bei der letzten Vorstellung (Medikament, seit wann)

Abbildung 9. Fragebogen zur Erhebung der Daten von Patienten mit infantiler CED, Seite 3 (abgewandelt nach Christoph Klein und Daniel Kotlarz).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

Bis zum Stichtag waren insgesamt 4403 Patienten im Register erfasst, die von 97 verschiedenen Kliniken gemeldet wurden. Die Anzahl der pro Klinik gemeldeten Patienten variierte zwischen einem und 273 Patienten. Von den 4403 Patienten wurden 243 wegen fehlenden Alters bei Diagnose ausgeschlossen. In die Untersuchung eingeschlossen wurden 4160 Patienten mit CED (55,2% männlich). Hiervon litten 423 an einer VEO-IBD (57,6% männlich), 816 (51,7%) waren bei Diagnose älter gleich 6 und kleiner 10 Jahre, und 2921 waren bei Diagnose älter gleich 10 Jahre (55,7% männlich) (Tabelle 6).

Tabelle 6. Basisdemographische Daten zur Gesamtkohorte, nach Altersgruppe.

	Gruppe 1a (< 2 Jahre) (n=64)	Gruppe 1b (≥2-<6 Jahre) (n=359)	Gruppe 1 (< 6 Jahre) (n=423)	Gruppe 2 (≥6-<10 Jahre) (n=816)	Gruppe 3 (≥10 Jahre) (n=2921)	Gesamt (n=4160)
Alter bei Diagnose, Median, in Jahren (Range)	1,5 (0,25-1,99)	4,25 (2,00-5,99)	4 (0,25-5,99)	8,5 (6,0-9,99)	13,3 (10,0-19,5)	12,2 (0,25-19,5)
Anteil der Knaben	64,1%	56,3%	57,4%	51,7%	55,7%	55,2%
Nachbeobachtung, in Jahren, Median (Range)	2,1 (0-9,2)	3,0 (0-11,7)	2,8 (0-11,7)	2,5 (0-10,3)	1,5 (0-9,4)	1,7 (0-11,7)
Positive FA	25,0%	16,6%	17,9%	19,2%	16,5%	17,1%
Alter der Mutter bei Geburt des Kindes, in Jahren, Median (Range)	29,6 (19,0-40,7)	30,3 (16,8-42,7)	30,2 (16,8-42,7)	29,1 (15,3-42,0)	28,3 (14,6-51,7)	28,6 (14,6-51,7)
Anteil der Einzelkinder	88,3%	76,7%	78,4%	75,3%	71,3%	72,8%

Bei 64 Patienten (64,1% männlich) wurde die Diagnose vor Vollendung des 2. Lebensjahres gestellt (infantile CED). Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 3 Monate alt. Der bei Diagnosestellung älteste im Register erfasste Patient war 19,5 Jahre alt. Die Nachbeobachtungszeit für alle Patienten variierte zwischen 0 Monaten und 11,7 Jahren. Der Knabenanteil überwog in allen Altersgruppen (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12).

Besonders ausgeprägt war dies für die infantile CED, sowohl für MC (65%) als auch für CU (71,4%) (Abbildung 13). In den älteren Altersgruppen war das Geschlechterverhältnis für CU weitestgehend ausgeglichen bzw. mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts in Gruppe 2 (61,5%), wohingegen für die Diagnose MC der Knabenanteil stets überwog.

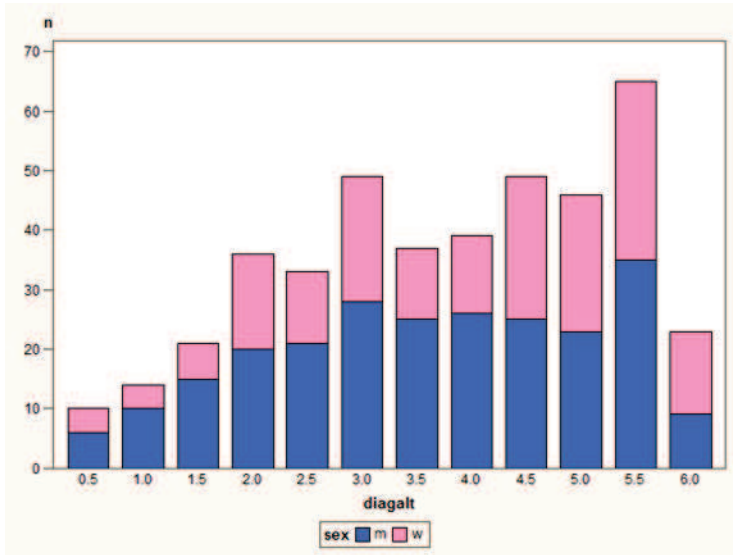


Abbildung 10. Geschlechterverteilung für die VEO-Gruppe; blau: männlich; rosa: weiblich; diagalt: Alter bei Diagnose; n: Anzahl der Kinder.

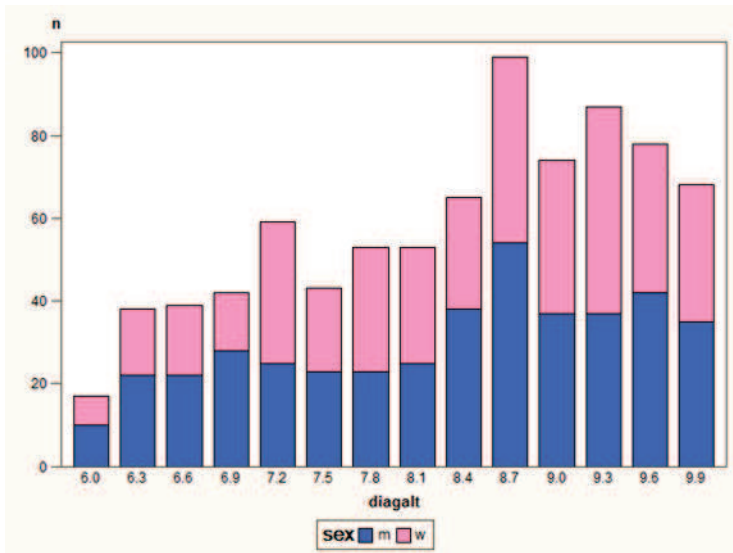


Abbildung 11. Geschlechterverteilung für Gruppe 2; blau: männlich; rosa: weiblich; diagalt: Alter bei Diagnose; n: Anzahl der Kinder.

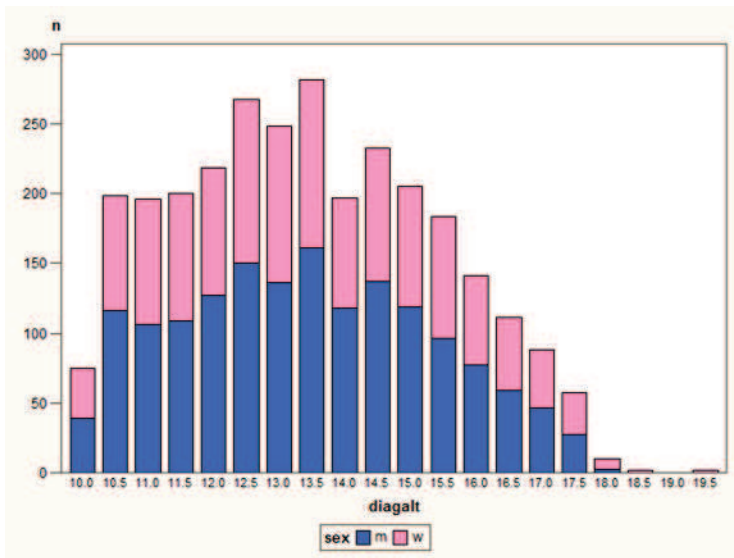


Abbildung 12. Geschlechterverteilung für Gruppe 3; blau: männlich; rosa: weiblich; diagalt: Alter bei Diagnose; n: Anzahl der Kinder

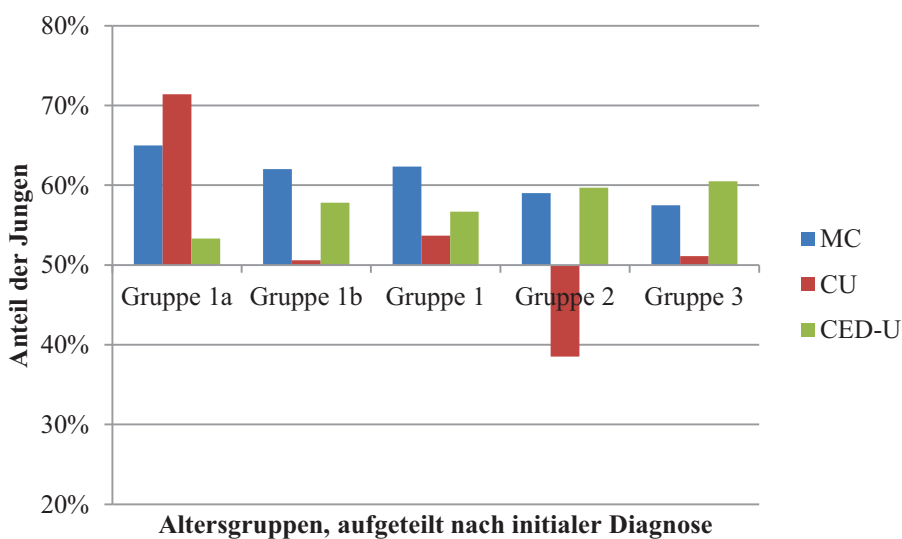


Abbildung 13. Anteil der Jungen, nach Altersgruppe und initialer Diagnose. Balken oberhalb der 50%-Marke symbolisieren ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, Balken unterhalb der 50%-Marke ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Eine positive FA für CED traf auf 17,1% aller Patienten zu; hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 gesehen werden. In der Untergruppe der infantilen CED waren jedoch deutlich mehr Patienten mit positiver FA (25%; 16/64), insbesondere jene mit der initialen Diagnose eines MC (30%, 6/20). Die Mütter der Kinder in Gruppe 1 waren durchschnittlich älter bei Geburt ihres Kindes (30,2 vs. 29,1 vs. 28,4 Jahre; Abbildung 14) als die Mütter der Kinder in Gruppe 2 und 3 (beide $p < 0,0001$).

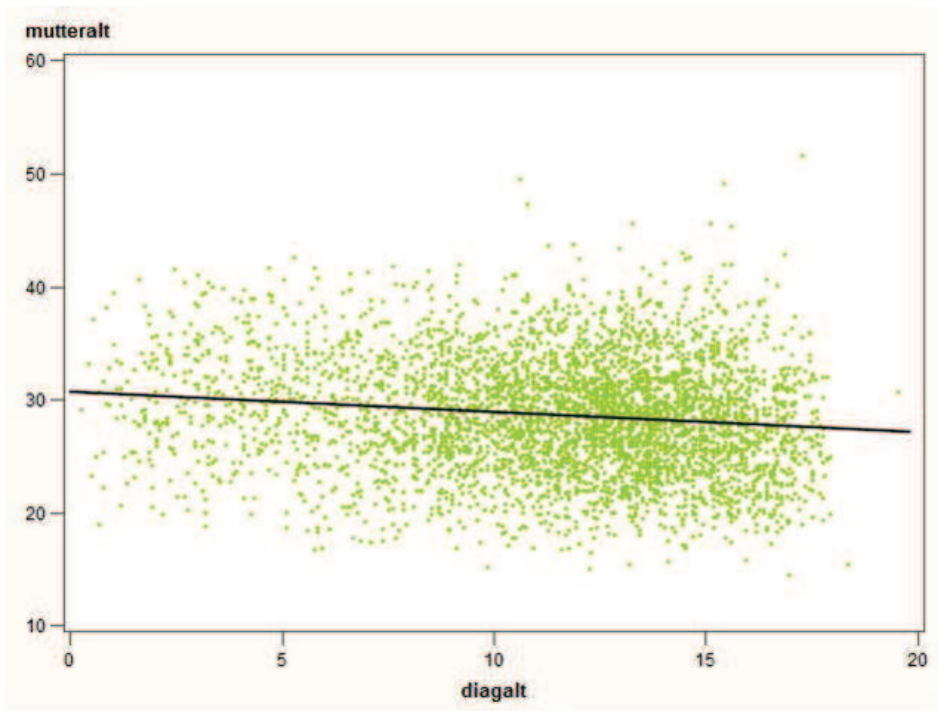


Abbildung 14. Scatterplot mit Regressionsgerade zur Darstellung des Alters der Mutter bei Geburt des Kindes (mutteralt), in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (diagalt).

Zudem waren die Kinder in Gruppe 1 häufiger Einzelkinder (78,4% vs. 75,3% vs. 71,3%) und hatten im Durchschnitt weniger Geschwister (Abbildung 15). Dieser Effekt schien bei infantiler CED noch stärker ausgeprägt zu sein (88,3% Einzelkinder). Die Kinder mit infantiler CED, die Geschwister hatten, hatten im Durchschnitt mehr als die anderen Altersgruppen (1,85 vs. 1,55 bei 2-<6-jährigen vs. 1,44 in Gruppe 2 und 1,64 in Gruppe 3), was jedoch keine Signifikanz erreichte.

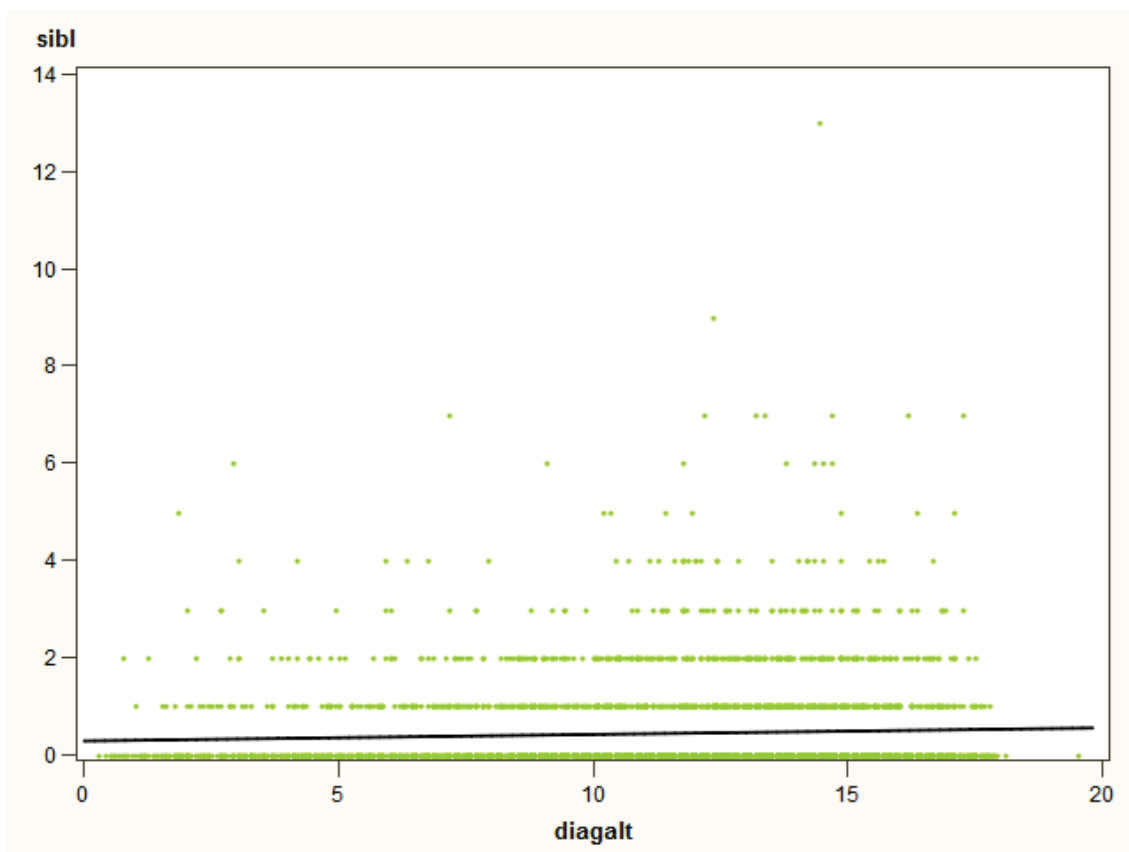


Abbildung 15. Scatterplot mit Regressionsgerade zur Darstellung der Anzahl der Geschwister (sibl) in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (diagalt).

3.2 Diagnostik

3.2.1 Häufigkeit der Diagnosen

Die Häufigkeit der initialen Diagnose unterschied sich zwischen den Altersgruppen. Je jünger die Patienten, desto häufiger wurde die Diagnose CU sowie CED-U vergeben (Tabelle 7). Fast jedes zweite Kind mit VEO-IBD wurde initial als CU klassifiziert 45,4%, im Gegensatz zu 36,3% in Gruppe 2, $p=0,0021$; und 30,6% in Gruppe 3, $p<0,0001$), fast jedes 4. Kind mit infantiler CED als CED-U (23,8%, im Gegensatz zu 12,6% bei den 2-<6-Jährigen, $p=0,0296$; und 7,6% in Gruppe 2, $p=0,0001$; sowie 5,2% in Gruppe 3, $p<0,0001$).

Tabelle 7. Informationen zur Diagnostik, nach Altersgruppe.

	Gruppe 1a (n=64)	Gruppe 1b (n=359)	Gruppe 1 (n=423)	Gruppe 2 (n=816)	Gruppe 3 (n=2921)	Gesamt (n=4160)
Diagnostische Latenz, in Monaten, Median (Range)	4,6 (0-18,3)	5,1 (0-60,9)* ²	5,1 (0-60,9)* ¹	4,0 (0-103,5)	4,1 (0-172,5)	4,1 (0-172,5)
Diagnostische Latenz, Knaben, in Monaten, Median (Range)	5,1 (0-17,3)	5,1 (0-54,8)	5,1 (0-54,8)* ³	4,0 (0-103,5)	4,1 (0-171,5)	4,1 (0-171,5)
Diagnostische Latenz, Mädchen, in Monaten, Median (Range)	4,0 (1-18,3)	5,1 (0-60,9)* ²	4,1 (0-60,9)* ¹	3,1 (0-95,4)	4,0 (0-172,5)	4,0 (0-172,5)
Vollständigkeit der Diagnostik	69,2% (n=13)	53,3% (n=92)	55,2% (n=105)	59,8% (n=234)	61,7% (n=1210)	55,9% (n=1549)
Initiale Diagnose	MC 31,8% CU 44,4% CED-U 23,8%	MC 41,9% CU 45,5% CED-U 12,6%	MC 40,4% CU 45,4% CED-U 14,2%	MC 56,1% CU 36,3% CED-U 7,6%	MC 64,2% CU 30,6% CED-U 5,2%	MC 60,0% CU 33,3% CED-U 6,7%
Letzte Diagnose	MC 40,3% CU 41,9% CED-U 17,7%	MC 48,1% CU 42,1% CED-U 9,8%	MC 46,9% CU 42,1% CED-U 11,0%	MC 56,7% CU 36,8% CED-U 6,5%	MC 65,8% CU 30,6% CED-U 3,6%	MC 61,8% CU 33% CED-U 5,2%
Häufigkeit des Diagnosewechsels	16,4%	10,7%	11,6%	6,7%	5,3%	6,2%

*¹ p<0,05 Gruppe 1 vs. Gruppe 2 und Gruppe 1 vs. Gruppe 3.

*² p<0,05 Gruppe 1b vs. Gruppe 2 und Gruppe 1b vs. Gruppe 4.

*³ p<0,05 Gruppe 1 vs. Gruppe 2.

3.2.2 Diagnosewechsel

Bezogen auf die Gesamtkohorte konnte bei 6,2% ein Wechsel der Diagnose zwischen der Erstmeldung und der letzten dokumentierten Diagnose festgestellt werden. Abermals war die

Rate an Diagnosewechselln in den jüngeren Altersgruppen besonders hoch. In insgesamt 11,6% aller VEO-IBD Patienten wurde im Verlauf der jeweiligen Dokumentation die Diagnose geändert. Der häufigste dokumentierte Diagnosewechsel war hierbei von CU zu MC (4,2%). Bei Patienten mit infantiler CED wurde die Diagnose sogar in 16,4% revidiert, insbesondere auch von CU zu MC (6,6%). In Gruppe 2 und 3 war die Rate an Diagnosewechsel im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant seltener ($p=0,0054$ bzw. $p<0,0001$). Der am häufigsten dokumentierte Diagnosewechsel in Gruppe 2 war von CED-U zu CU (1,79%), in Gruppe 3 von UC zu MC.

3.2.3 Diagnostische Latenz

Die diagnostische Latenz variierte sehr stark innerhalb der Gesamtkohorte, zwischen 0,0 und 172,5 Monaten (im Mittel: 8,2; Median: 4,1; Q_{25} 2,0, Q_{75} 9,1, Interquartilsabstand 7,1), wobei für Knaben je nach Altersgruppe unterschiedlich längere Latenzen dokumentiert waren als für Mädchen (Tabelle 7). Die längste diagnostische Latenz errechnete sich für die VEO-Gruppe, hierin insbesondere für 2-<6jährige (Abbildung 16).

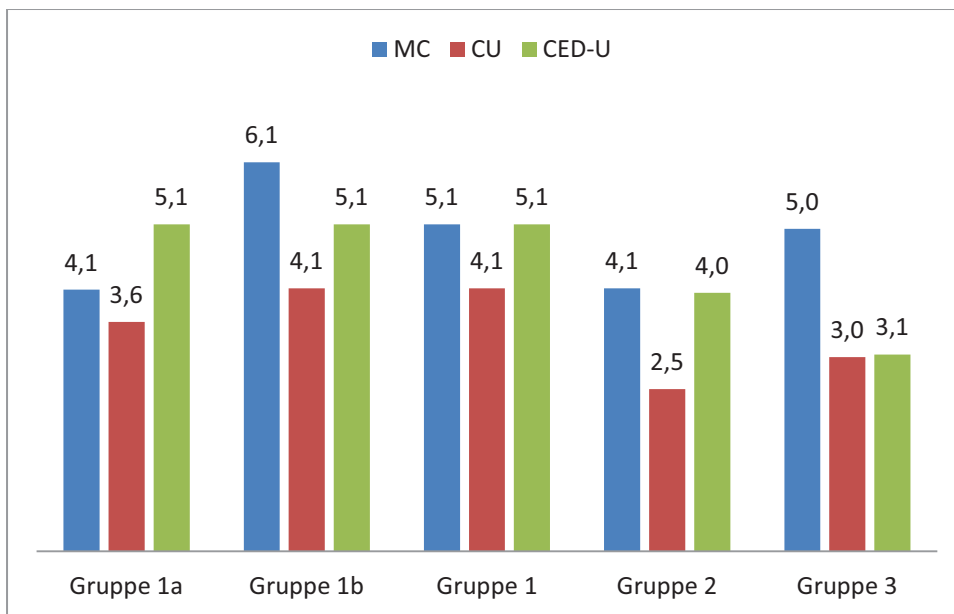


Abbildung 16. Diagnostische Latenz in Monaten, Median, nach Altersgruppe (x-Achse) und Diagnose (Farbbalken).

3.2.4 Dokumentierte Diagnostik nach den revidierten Porto-Kriterien

Für die Untersuchung der durchgeführten Diagnostik wurden lediglich jene Dokumentationen in Betracht gezogen, die innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung in das Register eingegeben wurden. Unter dieser Prämisse verkleinerte sich die Gesamtkohorte auf 1549 Patienten, Gruppe 1 bis 3 auf je 105, 234 und 1210 sowie die infantilen CED und die 2-6-Jährigen auf 13 respektive 92 Patienten (Abbildung 17). Die Kohorte mit der höchsten Rate an kompletter Diagnostik (definiert als dokumentierter ÖGD und (Ileo-)Koloskopie) war die

infantile CED (69,2%). In keiner der Gruppen wurde für jeden Patienten eine (Ileo-)Koloskopie dokumentiert (75,9% für Gruppe 3 bis 81% für die infantile CED); die Rate an dokumentierten Sigmoidoskopien war 0 bis 4,2% sehr gering.

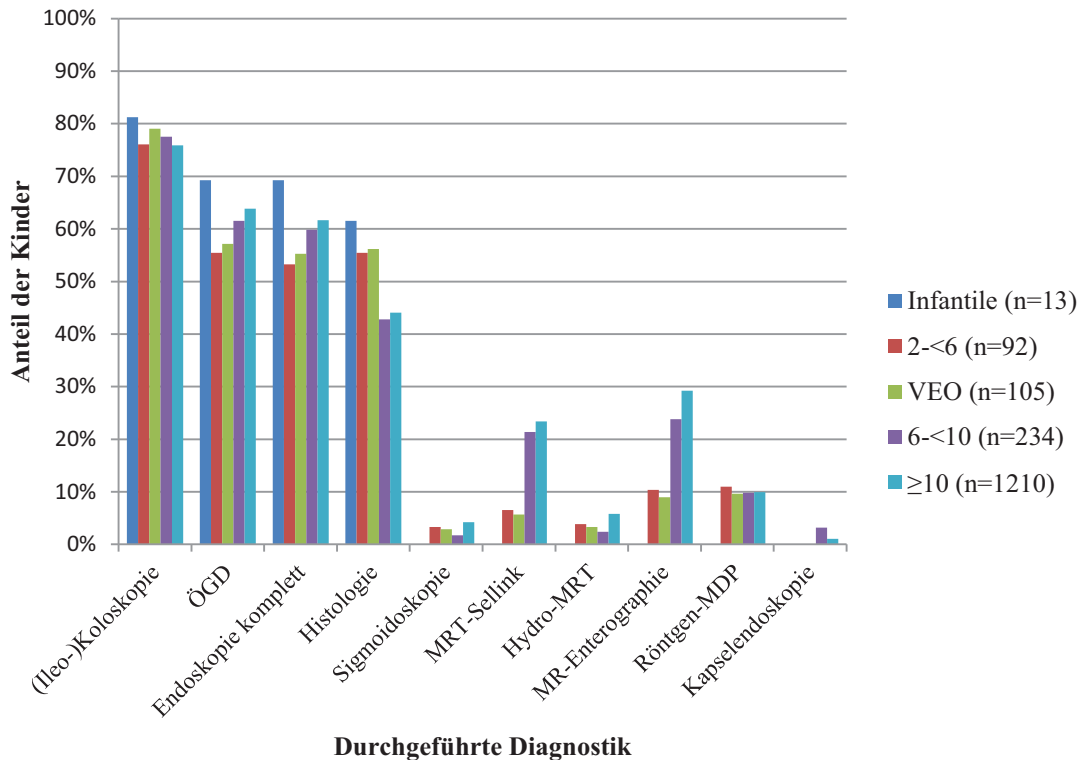


Abbildung 17. Durchgeführte Diagnostik nach Altersgruppe.

Für die Dünndarmdarstellung wurde bevorzugt die MR-Enterographie eingesetzt, wobei naturgemäß diese Untersuchung bei keinem der infantilen CED-Patienten, aber immerhin bei ca. jeden 10. Patienten aus der Gruppe der 2-<6 Jährigen durchgeführt wurde. Somit gelang in Gruppe 1 eine MR-Enterographie unwesentlich seltener als ein Röntgen- Magen-Darm-Passage. Bei keinem der infantilen Patienten wurde eine Dünndarmdarstellung innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose durchgeführt. Die Kapselendoskopie war nur in sehr wenigen Fällen dokumentiert (3,2% in Gruppe 2 und nur 1,1% in Gruppe 3). Es wurde mittels Fisher-Test überprüft, ob zwischen der Unvollständigkeit der Diagnostik und dem späteren Diagnosewechsel in der VEO-Gruppe ein Zusammenhang besteht; es ergab sich jedoch keine Signifikanz ($p=0,61$).

3.2.5 Diagnose stellende(r) Institution/Arzt

Auf die Gesamtkohorte bezogen, wurde die Diagnose bei 68% durch einen Kindergastroenterologen gestellt (Tabelle 8), bei 14% durch einen Internisten bzw. Allgemeinarzt, bei weiteren 12,9% durch einen Kinderarzt, der nicht Kindergastroenterologe ist.

Internistische Gastroenterologen stellten die Diagnose in 3,2% und Chirurgen in 1,9% der Patienten. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor, wenngleich VEO-IBD-Kinder tendenziell etwas häufiger durch Kindergastroenterologen diagnostiziert wurden (70,8%). Bei fast keinem der Kinder in der VEO-Gruppe wurde die Diagnose in einer Praxis gestellt (0,8% vs. 1,7% in Gruppe 2 und 4,4% in Gruppe 3).

Tabelle 8. Fachrichtung des Diagnose stellenden Arztes, nach Altersgruppe.

	VEO (n=400)	6-<10 (n=765)	≥10 (n=2768)	Gesamt (n=3977)
Kindergastroenterologe	70,8%	66,5%	68,2%	68,0%
Kinderarzt	10,8%	13,1%	13,2%	12,9%
Gastroenterologe	1,0%	2,1%	3,8%	3,2%
Internist/Allgemeinarzt	16,3%	16,7%	12,6%	14,0%
Chirurg	1,3%	1,6%	2,1%	1,9%

3.3 Symptome bei Erstdiagnose

Das Leitsymptom bei Erstdiagnose war Durchfall (Abbildung 18), was für alle Altersgruppen häufig dokumentiert wurde (79,2% vs. 75,3% vs. 73,6%), wobei der Unterschied zwischen VEO und Gruppe 3 signifikant war ($p=0,0145$). Charakteristisch für Gruppe 1 war das Symptom Blut im Stuhl (80,6%), was signifikant häufiger berichtet wurde als in Gruppe 2 und 3 (p jeweils $<0,0001$), wohingegen Bauchschmerzen (53,9%) signifikant seltener dokumentiert wurden als bei den älteren Patienten (p jeweils $<0,0001$). Gewichtsstillstand bzw. -verlust wurden für Gruppe 1 ebenfalls deutlich seltener dokumentiert als für Gruppe 2 und 3, im letzteren Fall signifikant ($p=0,0276$). In Gruppe 3 wurde signifikant häufiger „Leistungsknick“ dokumentiert (p jeweils $<0,0001$) als in beiden anderen Gruppen. Auch der Unterschied zwischen Gruppe 2 und VEO war hierbei hoch signifikant ($p<0,0001$).

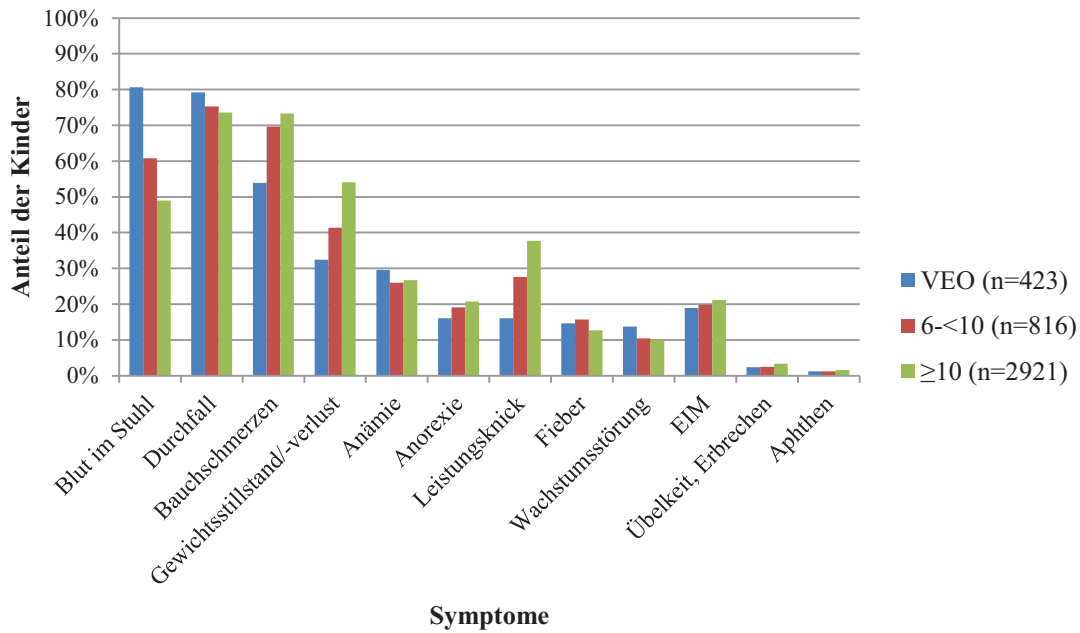


Abbildung 18. Symptome bei Erstdiagnose, nach Altersgruppe; EIM: extraintestinale Manifestationen.

3.4 Befallsmuster nach der Paris-Klassifikation

Der bei VEO-IBD-Patienten mit MC am häufigsten angetroffene Phänotyp war ileokolischer Befall (L3) mit 48,2% (Abbildung 19), gefolgt von einer Beteiligung des oberen GI-Traktes (L4) bei 40,7% und einem kolonischen Befall (L2) bei 25,9%. L1, also ilealer bzw. ileozökaler Befall wurde für keinen der VEO-IBD-Patienten angegeben. Die Patienten aus Gruppe 2 und 3 hatten in etwa 11% den Phänotyp L1, jedoch tendenziell seltener L2 als VEO-IBD-Patienten. Letzteres war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeit von L3 unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Altersklassen, während L4 in Gruppe 3 tendenziell häufiger dokumentiert war als bei VEO-IBD (nicht signifikant) und signifikant häufiger als in Gruppe 2 ($p=0,0099$). Bezüglich CU wurde in allen Altersklassen überwiegend eine Pancolitis dokumentiert (Abbildung 20), v.a. bei VEO-IBD (65,85%), wobei die Differenz zu Gruppe 2 keine Signifikanz zeigte, gegenüber Gruppe 3 jedoch ein Trend zu verzeichnen war ($p=0,0689$). Bei 17,9% bis 22,2% der Patienten waren die Angaben unplausibel.

In der Subgruppe der infantilen CED war für jeweils 6 Kinder mit MC und 5 Kinder mit CU innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose das Befallsmuster dokumentiert. Für MC war L3 bei vier Kindern, L4a bei zwei und L2 bei einem Kind dokumentiert. Drei der fünf infantilen CU-Patienten hatten eine Pancolitis (E4), bei den anderen beiden war die Dokumentation unplausibel.

Zum Vergleich wurde das dokumentierte Befallsmuster ohne zeitliche Limitierung untersucht (Abbildung 21, Abbildung 22). Hierbei fiel eine veränderte Verteilung innerhalb der VEO-IBD auf, v.a. mehr L2 und weniger L3. Dieser Effekt war besonders stark für infantile Patienten ausgeprägt.

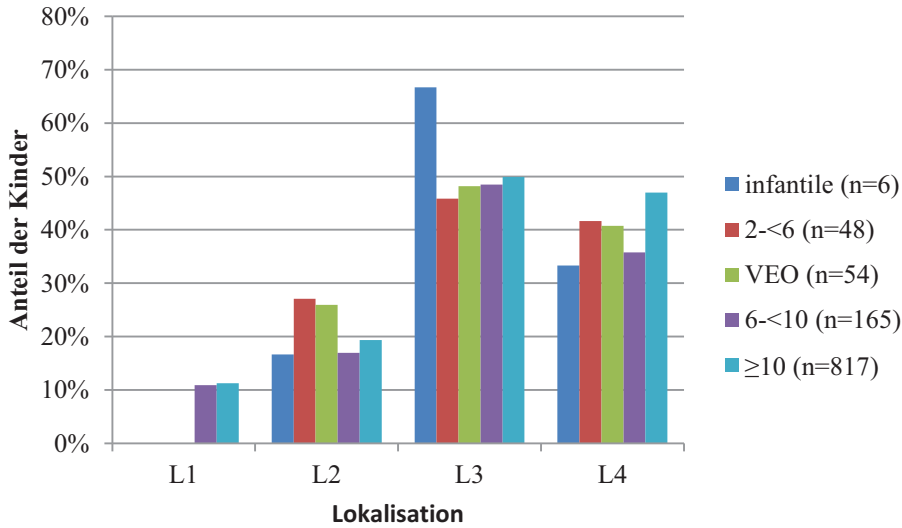


Abbildung 19. Paris-Klassifikation für MC, nach Altersgruppe (Dokumentation innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose).

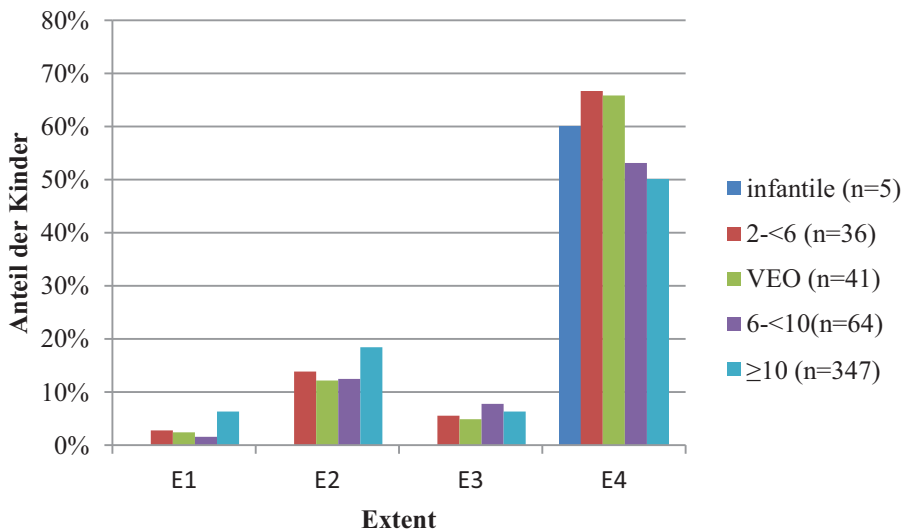


Abbildung 20. Paris-Klassifikation für CU, nach Altersgruppe (Dokumentation innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose).

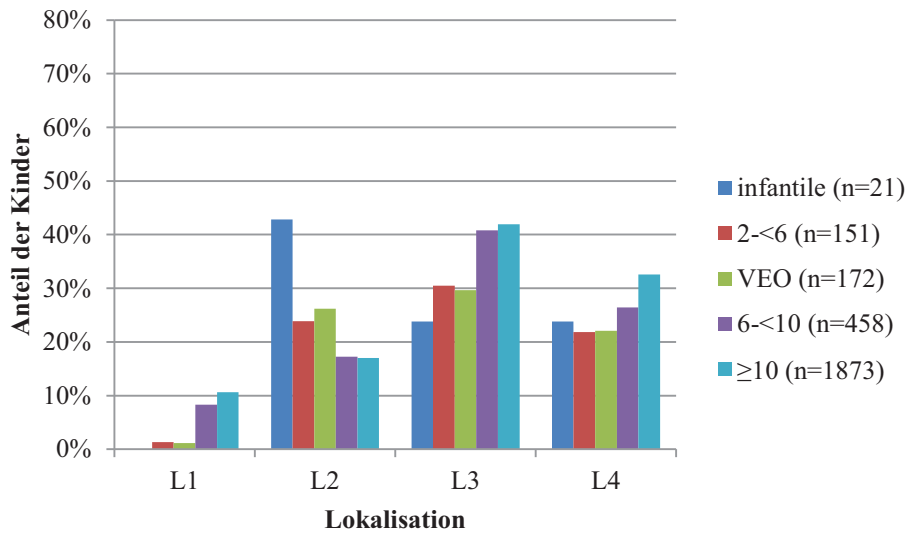


Abbildung 21. Paris-Klassifikation für MC, nach Altersgruppe (Dokumentation zu jeglichem Zeitpunkt).

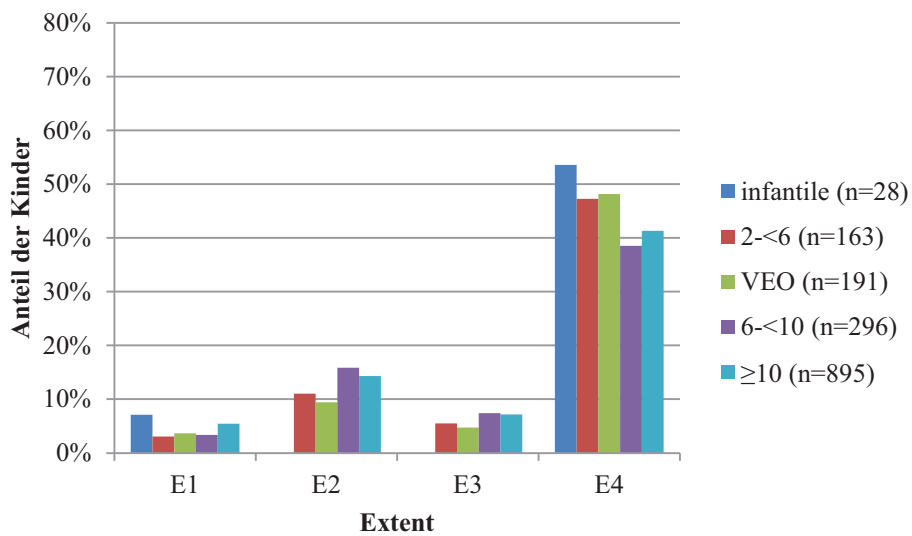


Abbildung 22. Paris-Klassifikation für CU, nach Altersgruppe (Dokumentation zu jeglichem Zeitpunkt).

3.5 Extraintestinale Manifestationen bei Erstdiagnose

Extraintestinale Manifestationen wurden weitgehend altersunabhängig für ca. jeden fünften Patienten bei Erstdiagnose angegeben (Abbildung 23). Am häufigsten handelte es sich hierbei um Hautmanifestationen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), Arthralgien, Arthritiden und Leberbeteiligung (primär-sklerosierende Cholangitis, Overlap-Syndrom) (Abbildung 23). Etwas häufiger in Gruppe 1 waren Arthritiden, wobei die statistische Signifikanz im Vergleich zu Gruppe 2 nur knapp verfehlt wurde ($p=0,0513$).

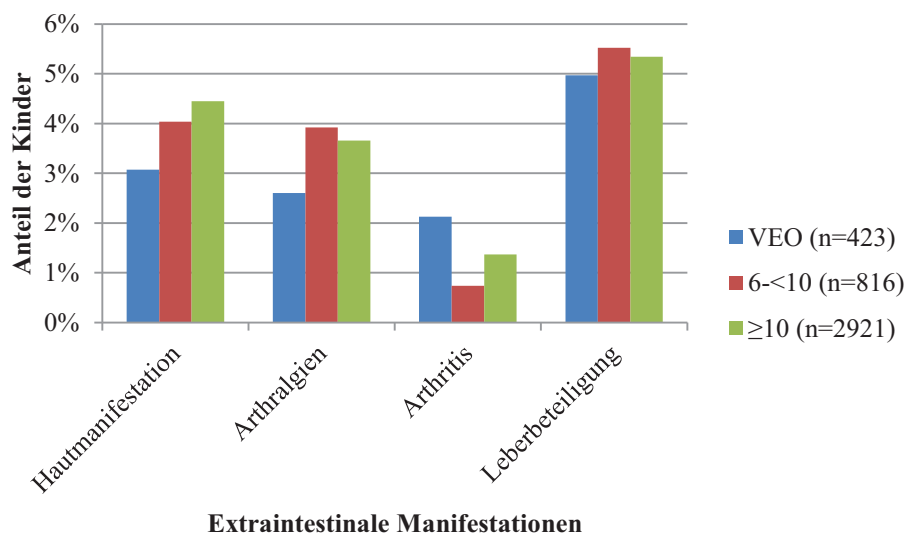


Abbildung 23. Extraintestinale Manifestationen, nach Altersgruppe.

3.6 Komplikationen und Operationen im Krankheitsverlauf

Abszesse wurden für ca. 5% der Patienten in Gruppe 2 und 3 gemeldet (Abbildung 24), im Gegensatz zu 1,7% in Gruppe 1. Dies entsprach einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ($p=0,0014$) sowie Gruppe 1 und 3 ($p=0,0007$). Der Effekt blieb signifikant, wenn nur Patienten mit MC untersucht wurden (Abbildung 25). Zwischen Gruppe 2 und 3 wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet. Stenosen wurden ebenfalls signifikant seltener für VEO-IBD berichtet als für Gruppe 2 ($p=0,0043$) und Gruppe 3 ($p=0,0056$). Unter Berücksichtigung von MC-Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,0816$ und $0,1995$). Auch Fisteln waren für VEO-IBD seltener dokumentiert als für Gruppe 2 und 3, wobei hier die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p=0,0587$ und $p=0,061$). Wenn nur MC-Patienten in die Berechnung einbezogen wurden, wurde ebenfalls keine Signifikanz beobachtet. Operationen wurden für Kinder der Gruppe 2 häufiger dokumentiert als für VEO-IBD und Gruppe 3 ($p=0,016$ und $0,0027$).

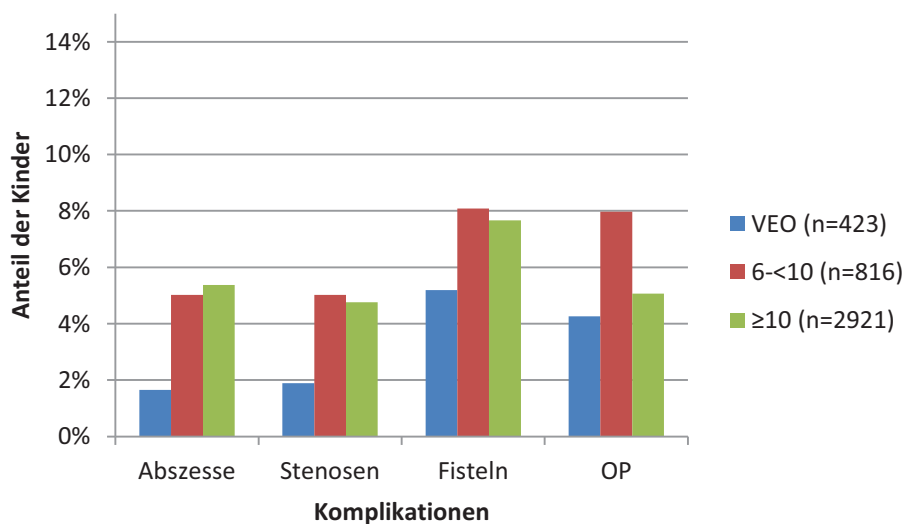


Abbildung 24. Komplikationen und Operationen, Häufigkeit zu jedem Zeitpunkt, nach Altersgruppe.

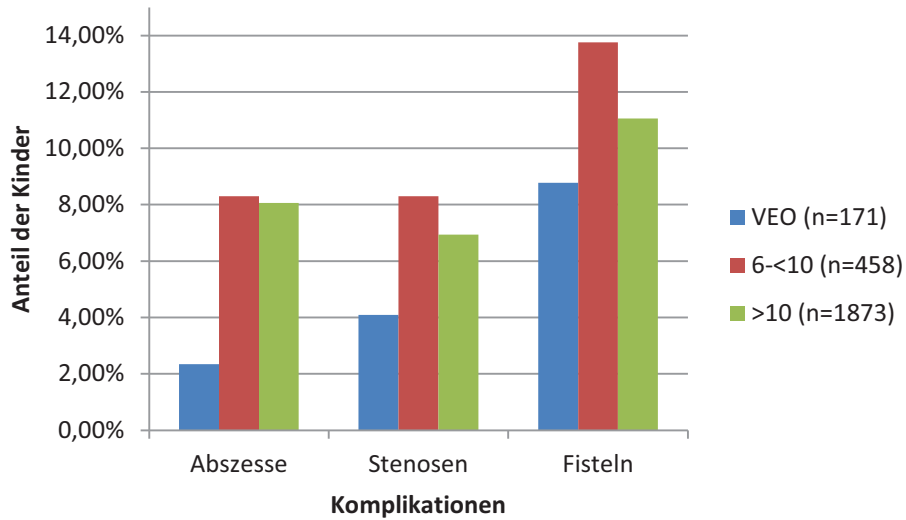


Abbildung 25. Komplikationen und Operationen, Häufigkeit zu jedem Zeitpunkt, nach Altersgruppe, nur MC

Das Risiko einer Operation wurde erneut und separat für Colitis ulcerosa mittels Log-rank-Test verglichen. Zur Veranschaulichung wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (Abbildung 26). Hierbei bestätigte sich die Signifikanz ($p=0,0463$).

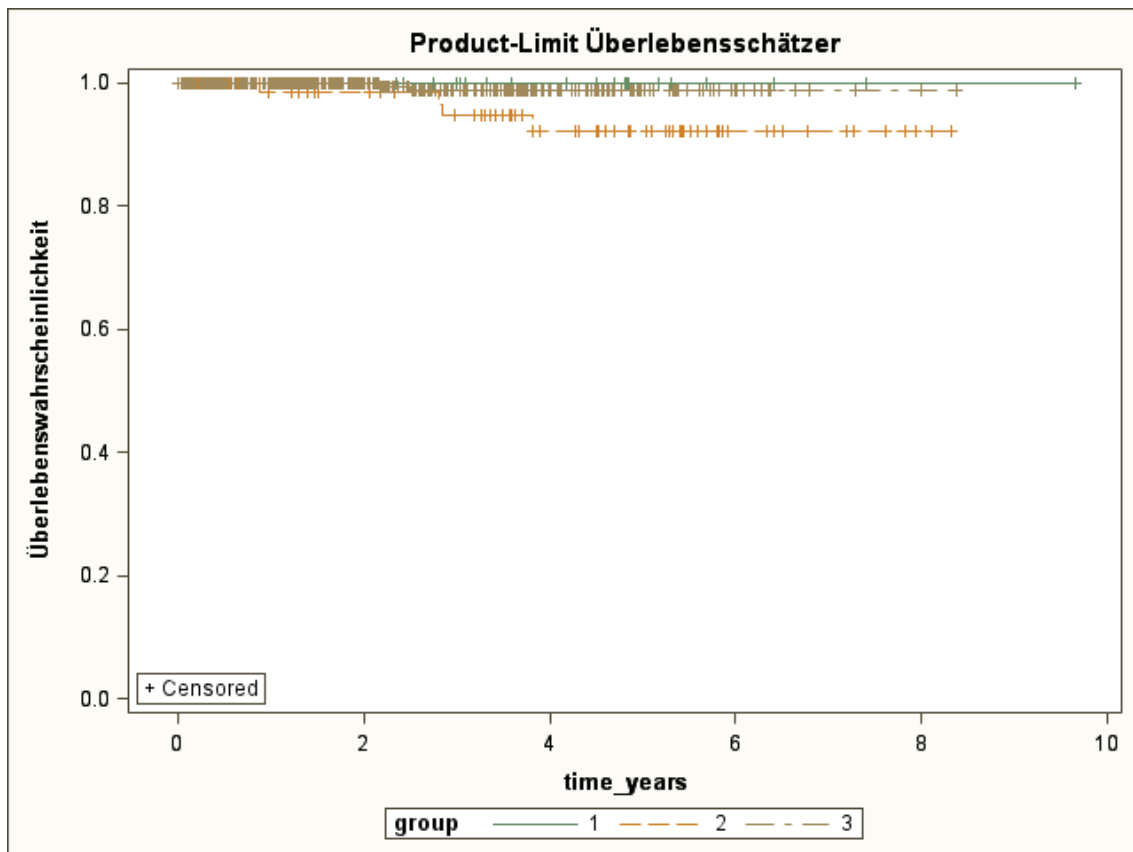


Abbildung 26. Kaplan-Maier-Überlebenskurve: x-Achse: Zeit in Jahren bis zum Eintreten des Ereignisses Operation; y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit ohne OP. Gruppe 1: VEO; Gruppe 2: 6-<10jährige; Gruppe 3: ≥10jährige. Nur Colitis ulcerosa.

3.7 Therapie und Verlauf

3.7.1 Initiale Therapie nach Altersgruppen

In allen Altersgruppen waren 5-ASA die initial am häufigsten verwendeten Medikamente (Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29). Zur Remissionsinduktion wurden Kinder mit MC außerdem häufiger mit KS (ausschließlich Budesonid p.o.) behandelt (38-45%) als mit einer EEE (10-22%). Die EEE wurde in Gruppe 2 deutlich seltener angewandt als in Gruppe 1 und 3 (10,96% vs. 22,73% bzw. 18,14%). In 18-27% wurde innerhalb der ersten 3 Monate Azathioprin begonnen. Nicht näher bezeichnete Antibiotika wurden bei 5-11% angewendet. MTX kam bei weniger als 2% der Kinder mit MC zum Einsatz; weniger als 1% wurden mit IFX behandelt. Neben 5-ASA wurden Kinder mit CU jedweden Alters überwiegend mit Kortikosteroiden behandelt (ca. 40%). Azathioprin wurde bei 14-18% der CU-Patienten initiiert. Infliximab kam bei immerhin bis zu 4% der CU-Kinder zu einem solch frühen Zeitpunkt zum Einsatz. Antibiotika wurden etwas weniger verwendet als bei MC (4-5%). Auch bei Kindern mit CED-U wurden Aminosalicylate am häufigsten verwendet (63-90%), gefolgt von Kortikosteroiden, Azathioprin (jedoch nicht bei VEO-IBD) und Antibiotika. Immerhin 6,25% in Gruppe 3 wurden mit EEE behandelt.

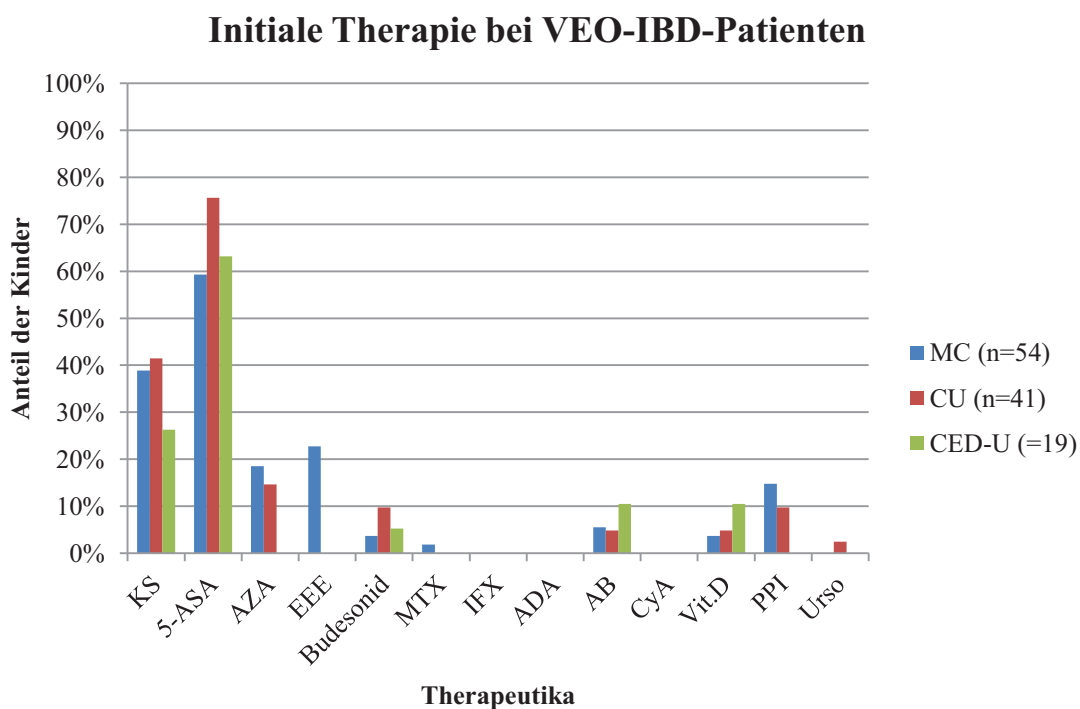


Abbildung 27. Initiale Therapie (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose), VEO-IBD, nach Diagnose. KS: Kortikosteroide. 5-ASA: Aminosalicylate. AZA: Thiopurine. EEE: exklusive enterale Ernährungstherapie. MTX: Methotrexat. IFX: Infliximab. ADA: Adalimumab. AB: Antibiotika. CyA: Cyclosporin A. Vit. D: Vitamin D. PPI: Protonenpumpeninhibitoren. Urso: Ursodeoxycholsäure.

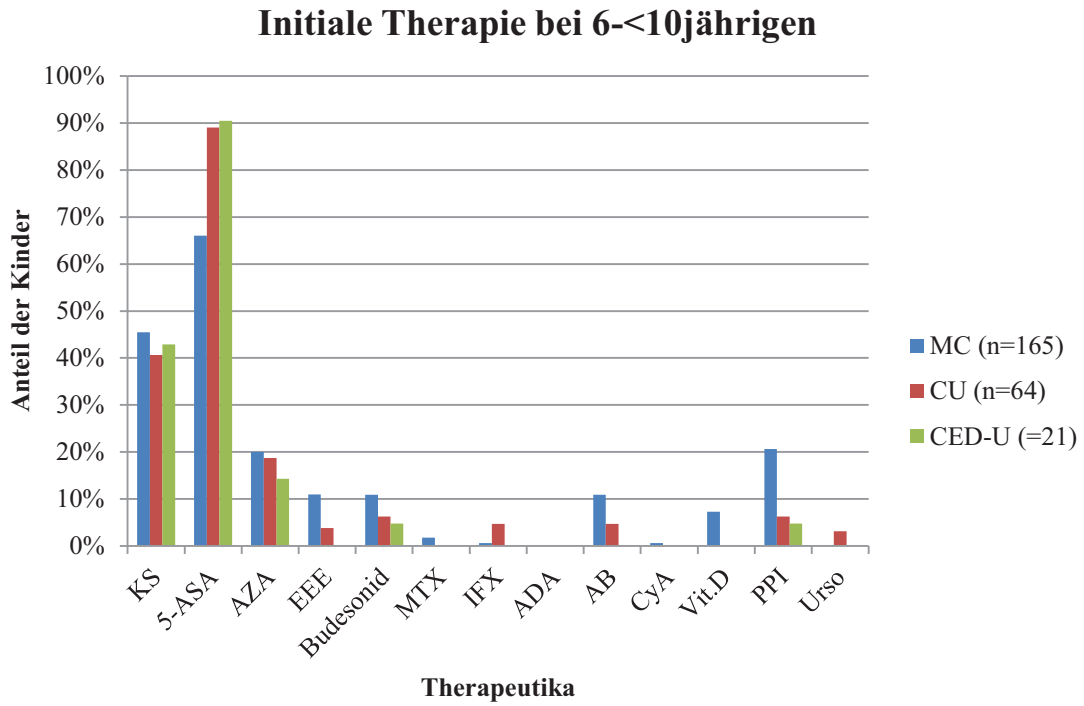


Abbildung 28. Initiale Therapie (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose), 6-<10jährige, nach Diagnose.

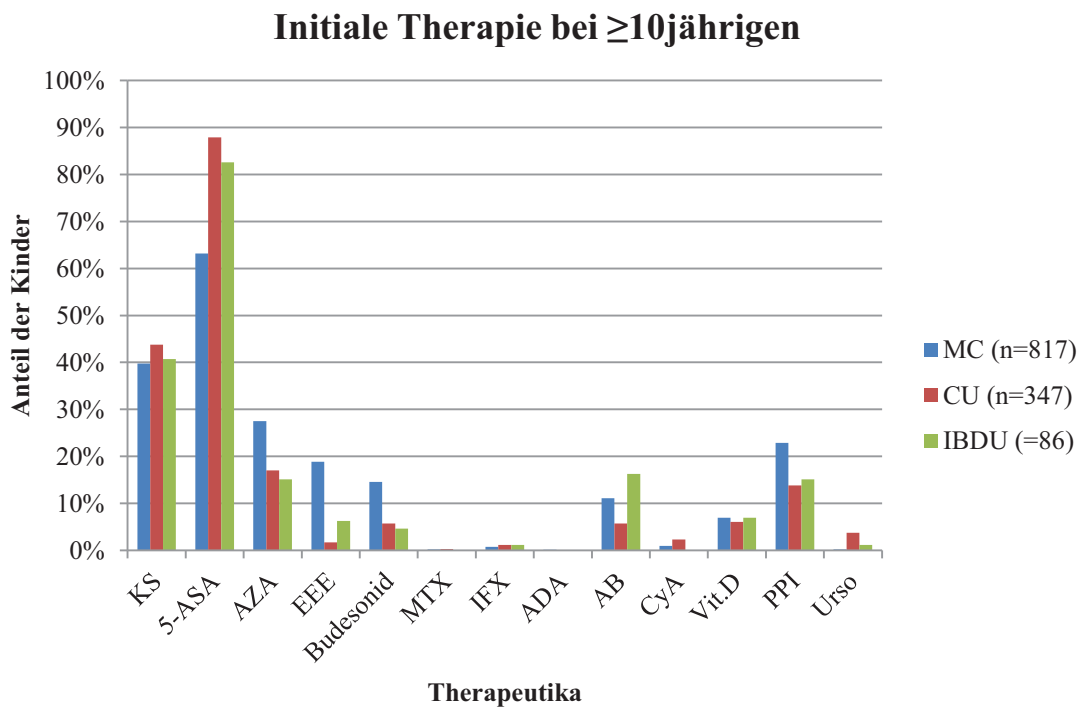


Abbildung 29. Initiale Therapie (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose), ≥10jährige, nach Diagnose.

3.7.2 Therapie bei MC im Verlauf

In Gruppe 1 (VEO) zeigte sich im Verlauf ein häufigerer Gebrauch von Azathioprin für MC (69% nach drei und 54% nach fünf Jahren) (Abbildung 32), während der Einsatz von Aminosalicylaten für MC entsprechend rückläufig war (43% nach drei und 51% nach fünf Jahren) (Abbildung 30). Nach einem Jahr wurden 11% mit MC in Gruppe 1 mit einer exklusiven enteralen Ernährung behandelt, wobei keine Angaben darüber gemacht wurden, seit wann die EEE lief und um den wievielten Zyklus EEE es sich handelte. Der Gebrauch von MTX (Abbildung 33) und IFX bei MC stieg im Verlauf an und erreichte nach fünf Jahren 10 bzw. 12%. Leider wurden auch nach fünf Jahren immer noch 24% der VEO-Kinder mit MC mit Kortikosteroiden behandelt (CU 17%, CED-U 16%) (Abbildung 31).

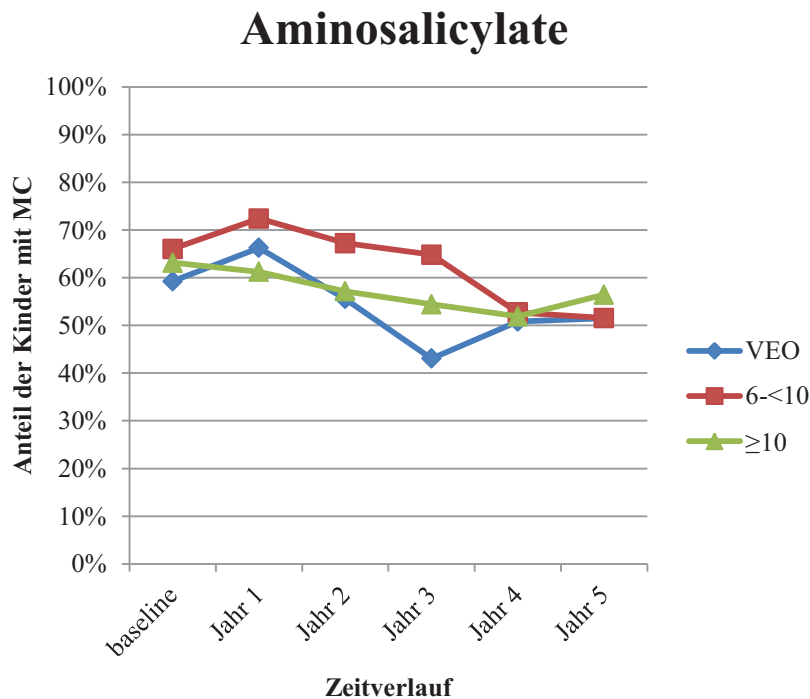


Abbildung 30. Anteil der Kinder mit MC, die mit Aminosalicylaten behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

Kortikosteroide

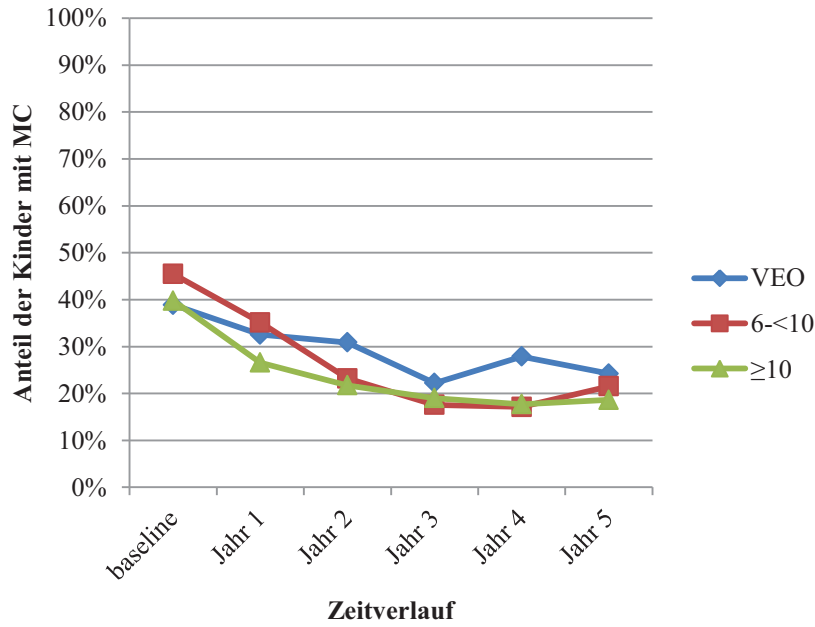


Abbildung 31. Anteil der Kinder mit MC, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

Thiopurine

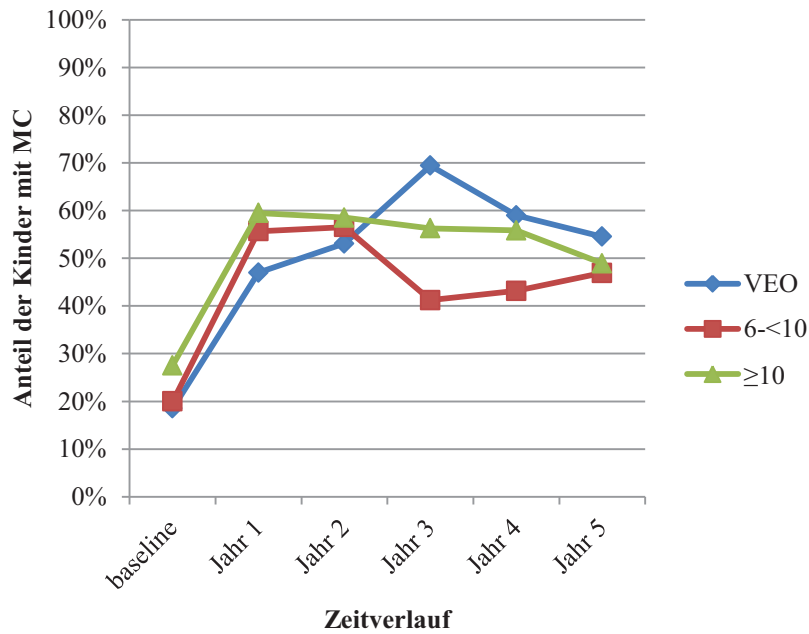


Abbildung 32. Anteil der Kinder mit MC, die mit Thiopurinen behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

Methotrexat

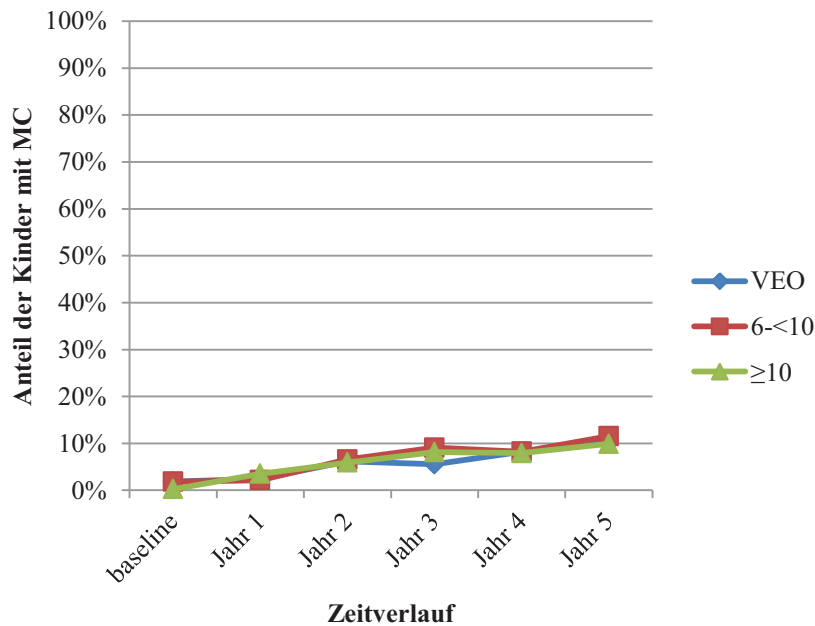


Abbildung 33. Anteil der Kinder mit MC, die mit Methotrexat behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

3.7.3 Therapie bei CU im Verlauf

Die mit Abstand am häufigsten verwendeten Medikamente für den Remissionserhalt bei CU Kinder mit CU waren Aminosalicylate (Abbildung 34), unabhängig vom Alter des Patienten. Kinder in Gruppe 1 wurden zu einem wesentlichen geringeren Prozentsatz mit MTX (Abbildung 37), IFX und ADA behandelt; knapp 4% bekamen nach 2 Jahren MTX, knapp 2% nach 4 Jahren IFX und nach 5 Jahren ADA. Cyclosporin wurde bei 6% der Kinder mit CU in Gruppe 1 angewandt. Für Gruppe 2 konnte ein ähnlich häufigerer Gebrauch von AZA im Verlauf beobachtet werden, wobei dies für CU (55% nach 3 und 59% nach 5 Jahren) etwas stärker galt als für MC (41% nach 3 und 46% nach 5 Jahren). Insgesamt war auch die Häufigkeit des Gebrauchs von KS (Abbildung 35) und Azathioprin (Abbildung 36) als Erhaltungstherapeutikum für CU ähnlich wie für MC.

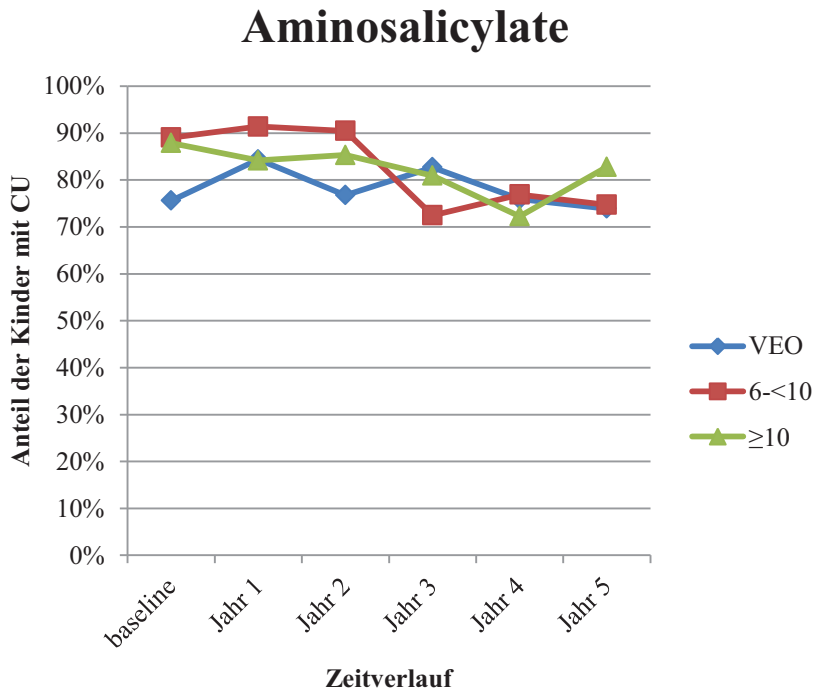


Abbildung 34. Anteil der Kinder mit CU, die mit Aminosalicylaten behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

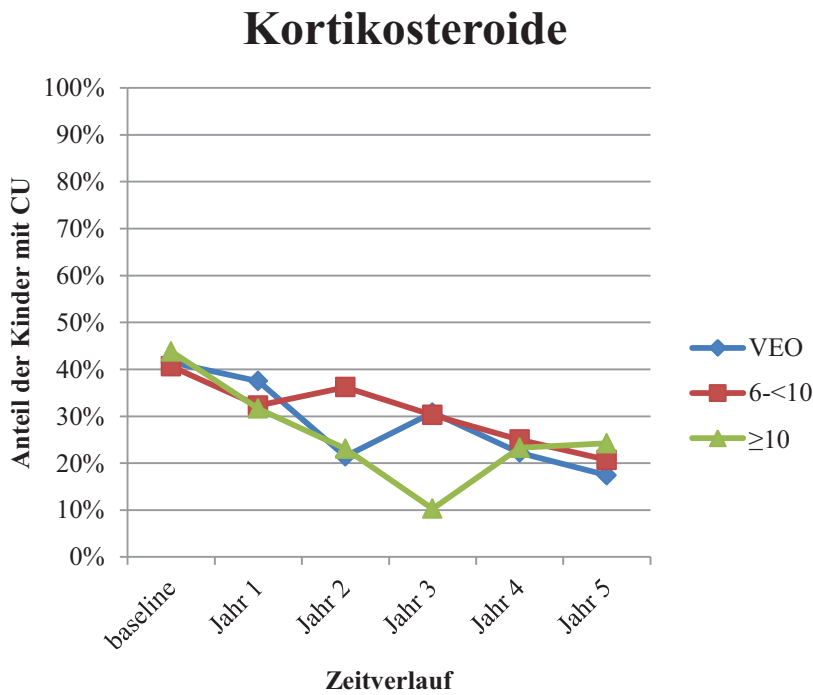


Abbildung 35. Anteil der Kinder mit CU, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

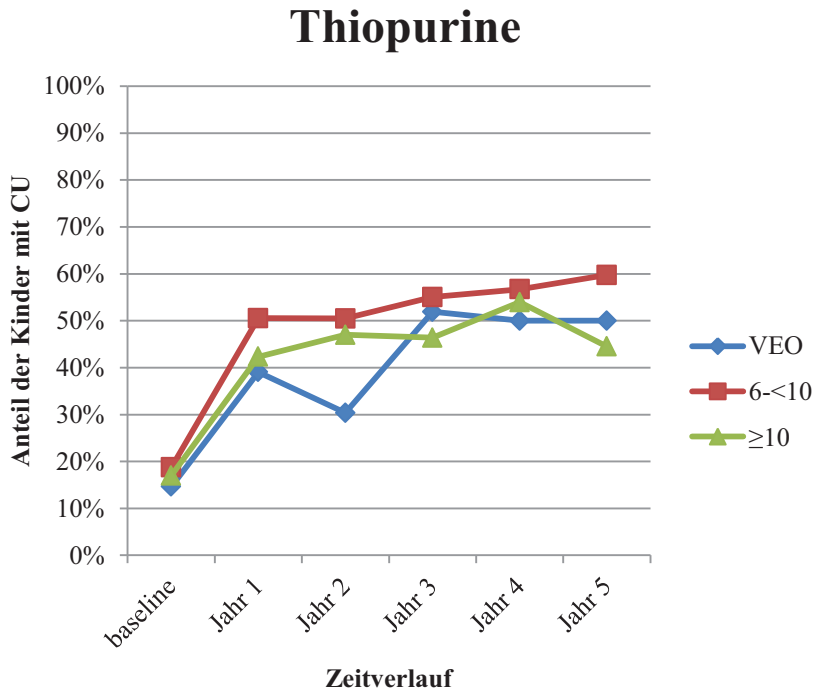


Abbildung 36. Anteil der Kinder mit CU, die mit Thiopurinen behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

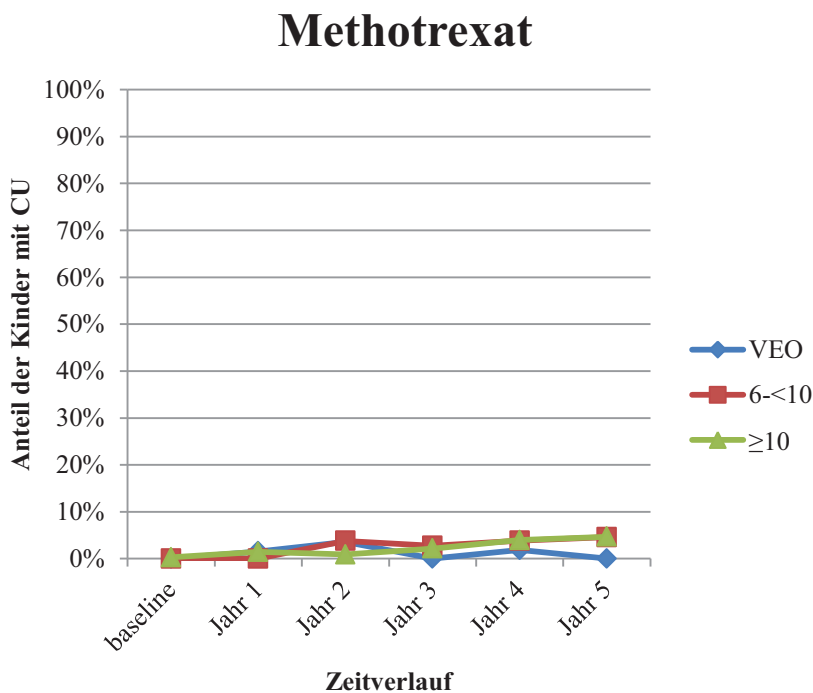


Abbildung 37. Anteil der Kinder mit CU, die mit Methotrexat behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Nachbeobachtungszeit mit Infliximab behandelt zu werden, unterschied sich zwischen den Altersgruppen nicht signifikant (Abbildung 38). Auch ergab sich kein Unterschied zwischen den Diagnosen (nicht dargestellt). Bei dieser Analyse

wurden jene Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung in das Register gemeldet waren, um eine Verzerrung durch längere Krankheitsdauer und damit potentiell höhere Wahrscheinlichkeit, IFX zu bekommen, zu minimieren.

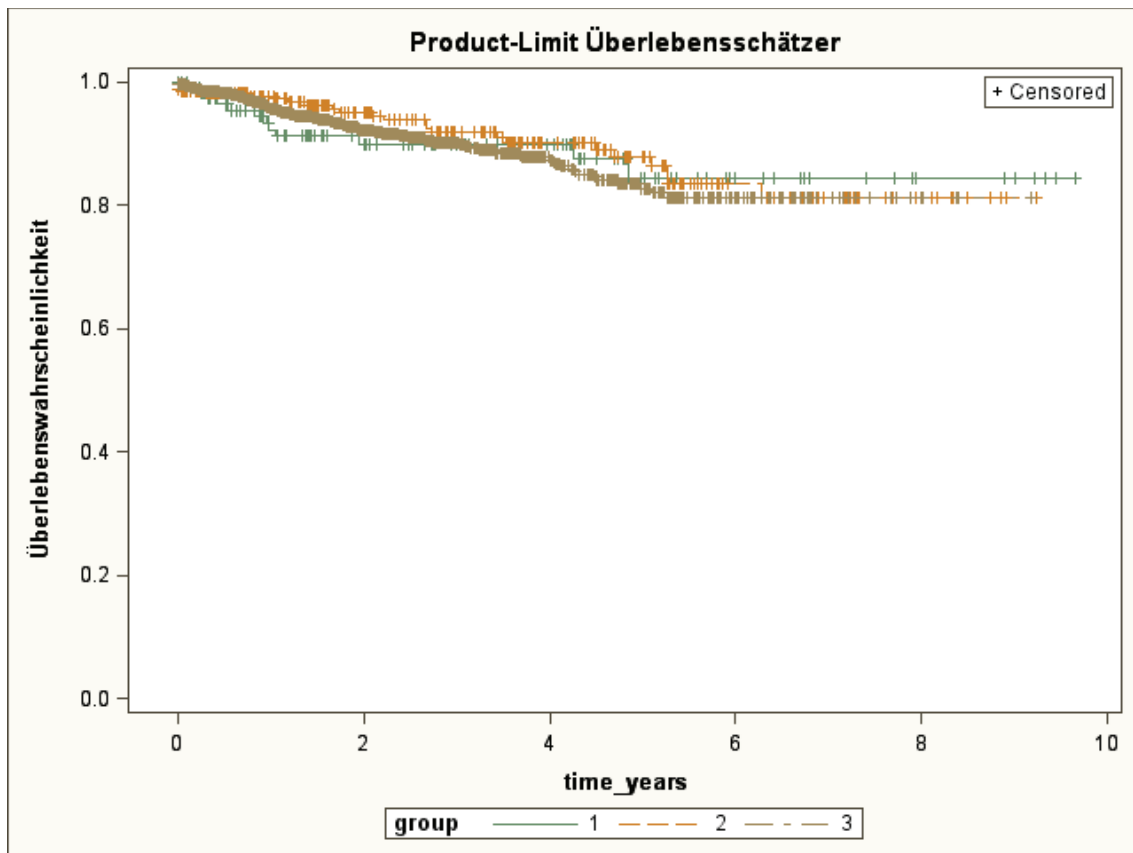


Abbildung 38. Kaplan-Maier-Überlebenskurve: x-Achse: Zeit in Jahren bis zum Eintreten des Ereignisses IFX; y-Achse: Überlebenschance ohne IFX. Gruppe 1: VEO; Gruppe 2: 6-<10jährige; Gruppe 3: ≥10jährige.

3.7.4 Krankheitsaktivität

Die Zeitintervalle wurden wie oben beschrieben definiert. Für Gruppe 1 lagen die Daten zur ärztlichen Gesamtbeurteilung für die Zeitpunkte *baseline* bis 5 von je 103, 77, 48, 28, 26 und 22 Patienten vor; für Gruppe 2 die Daten von 234, 169, 122, 108, 85 und 62 Patienten; sowie für Gruppe 3 von 1163, 763, 517, 361, 230 und 134 Patienten.

Zum Zeitpunkt *baseline* lagen in den Gruppen 1 bis 3 je 17,5%, 20,9% sowie 15,5% der Patienten in Remission (Abbildung 39).

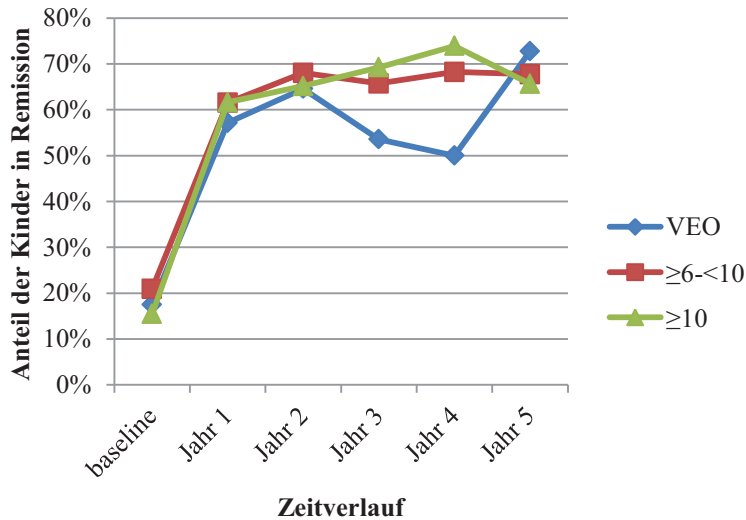


Abbildung 39. Anteil der Kinder in Remission, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.

Für die ersten zwei Jahre, d.h. für Zeitpunkte 1 und 2 wurde für alle Altersgruppen weitgehend übereinstimmende Raten an Kindern in Remission (64,6%, 68% und 65,2% Abbildung 39) beobachtet. Nach vier Jahren lagen nur mehr 50% der VEO-IBD-Kinder in Remission, wohingegen die Kinder der Gruppe 2 und 3 zu je knapp 70% in Remission befindlich waren. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 war hierbei signifikant ($p=0,0197$). Parallel hierzu stieg der Anteil der Kinder mit VEO-IBD, die eine leichte Krankheitsaktivität aufwiesen (Abbildung 40), wobei Signifikanz für die Differenz zwischen Gruppe 1 und 3 erreicht ($p=0,015$) und zwischen Gruppe 1 und 2 nur knapp verpasst wurde ($p=0,0566$). Nach zwei Jahren lag zudem bei Kindern mit VEO-IBD tendenziell häufiger eine mittelgradige (10,4% vs. 5,7% vs. 6,6%; Abbildung 41) oder schwere Krankheitsaktivität (4,2% vs. 0,8% vs. 0,6%; Abbildung 42) vor. Nach drei Jahren wiesen signifikant mehr Kinder in Gruppe 1 eine schwere Krankheitsaktivität auf (7,1%) als Kinder in Gruppe 3 (0,6%; $p=0,0274$).

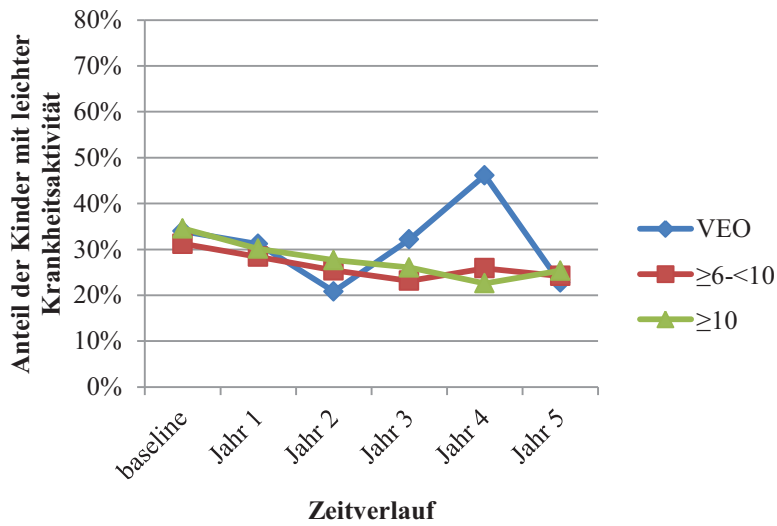


Abbildung 40. Anteil der Kinder mit leichter Krankheitsaktivität, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.

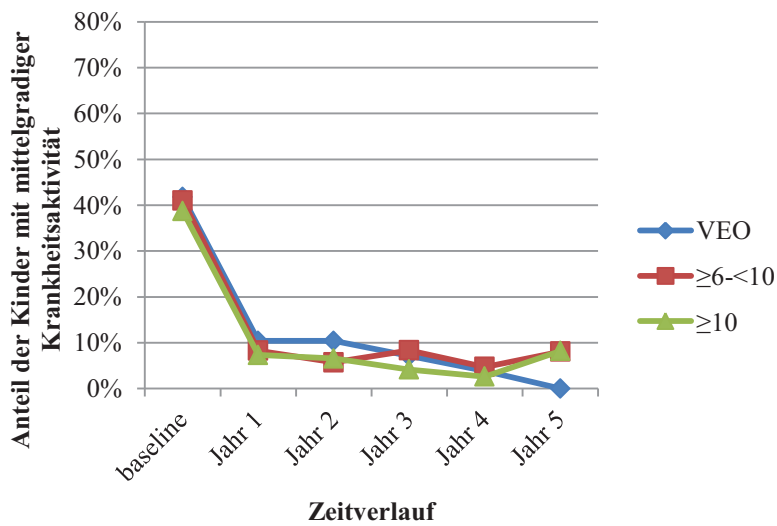


Abbildung 41. Anteil der Kinder mit mittelgradiger Krankheitsaktivität, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.

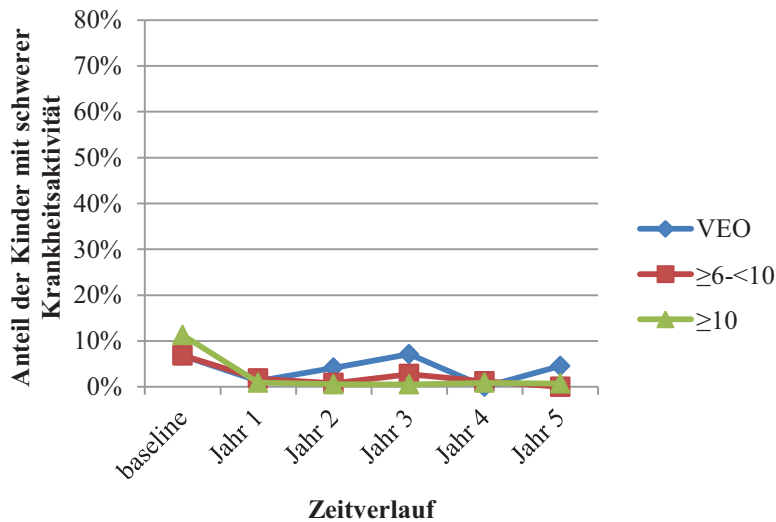


Abbildung 42. Anteil der Kinder mit schwerer Krankheitsaktivität, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.

3.7.5 Z-Werte für Körpergröße und BMI

Für die Berechnung der Z-Werte für Körpergröße und BMI lagen bezogen auf die Gesamtkohorte die Daten von 1783 Patienten zum Zeitpunkt *baseline* (Diagnose + max. 3 Monate); 1764 Patienten zum Zeitpunkt Jahr 1; 1537 zum Zeitpunkt Jahr 2; 1326 zum Zeitpunkt Jahr 3; 1045 zum Zeitpunkt Jahr 4 sowie 785 zum Zeitpunkt Jahr 5 vor.

Der Z-Wert Median für Körpergröße lag für die Gesamtkohorte initial bei 0,16 und damit leicht über, wohingegen der BMI mit -0,49 unter der Referenzpopulation, was eine stärkere Einbuße des Körpergewichts als der Körpergröße vermuten lässt (Tabelle 9, Tabelle 10). Diese Beobachtung deckt sich mit dem bei Diagnosestellung häufiger berichteten Symptom „Gewichtsstillstand/-verlust“ (32,4%, 41,4% und 54,1% für die Altersgruppen 1, 2 und 3) im Gegensatz zum deutlich seltener dokumentierten Symptom „Wachstumsstörung“ (13,7%, 10,4% und 10,1%).

Tabelle 9. Z-Werte für Körpergröße, Median, nach Altersgruppe und Zeitpunkt.

	Infantile	2-<6	VEO	6-<10	≥10	Gesamt
<i>baseline</i>	-0,29* ¹	-0,06* ¹	-0,10* ¹	0,12	0,21	0,16
Jahr 1	-0,84	-0,17	-0,28* ²	-0,21* ²	-0,01	-0,07
Jahr 2	-0,61	-0,01	-0,03	-0,21	-0,02	-0,06
Jahr 3	-0,80	-0,20	-0,20	-0,13	-0,04	-0,07
Jahr 4	0,19	-0,09	-0,07	-0,05	-0,07	-0,07
Jahr 5	-0,36	-0,15	-0,16	-0,12	-0,09	-0,11

*¹ p<0,05 Gruppe 1 vs. 2 und 1 vs. 3 und Subgruppe 1 vs. Gruppe 2 und Gruppe 3 und Subgruppe 2 vs. Gruppe 2 und 3

*² p<0,05 Gruppe 1 vs. Gruppe 3 und Gruppe 2 vs. Gruppe 3.

Tabelle 10. Z-Werte für BMI, Median, nach Altersgruppe und Zeitpunkt.

	Infantile	2-<6	VEO	6-<10	≥10	Gesamt
<i>baseline</i>	-0,41	-0,31	-0,31	-0,50	-0,50	-0,49
Jahr 1	-0,14	0,01	-0,02	-0,09	0,00	-0,02
Jahr 2	0,27	-0,15	-0,05	0,05	0,03	0,03
Jahr 3	0,31	-0,03	-0,01	0,06	0,02	0,02
Jahr 4	-0,06	0,01	0,01	-0,03	0,11	0,06
Jahr 5	-0,03	-0,22	-0,21	0,07	-0,04	0,00

Im Vergleich zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 fiel folgendes auf: während Kinder aus Gruppe 2 und 3 initial mit der Größe oberhalb des Medians, aber mit dem BMI deutlich darunter lagen, waren Kinder mit VEO-IBD initial kleiner und hatten auch einen tendenziell geringeren BMI als die Referenzpopulationen (-0,10 und -0,31). Der Effekt war umso stärker für infantile Patienten (-0,29 und -0,41).

Im Verlauf wurde eine Verbesserung und ein stabiler Verlauf des BMI für alle Altersgruppen (Abbildung 44, Abbildung 46, Abbildung 48, Abbildung 50, Abbildung 52) beobachtet, wohingegen die Körpergröße für alle Patienten zum Zeitpunkt 5 unter dem Ausgangswert lag (Abbildung 43, Abbildung 45, Abbildung 47, Abbildung 49, Abbildung 51), insbesondere in der infantilen und der VEO-Gruppe.

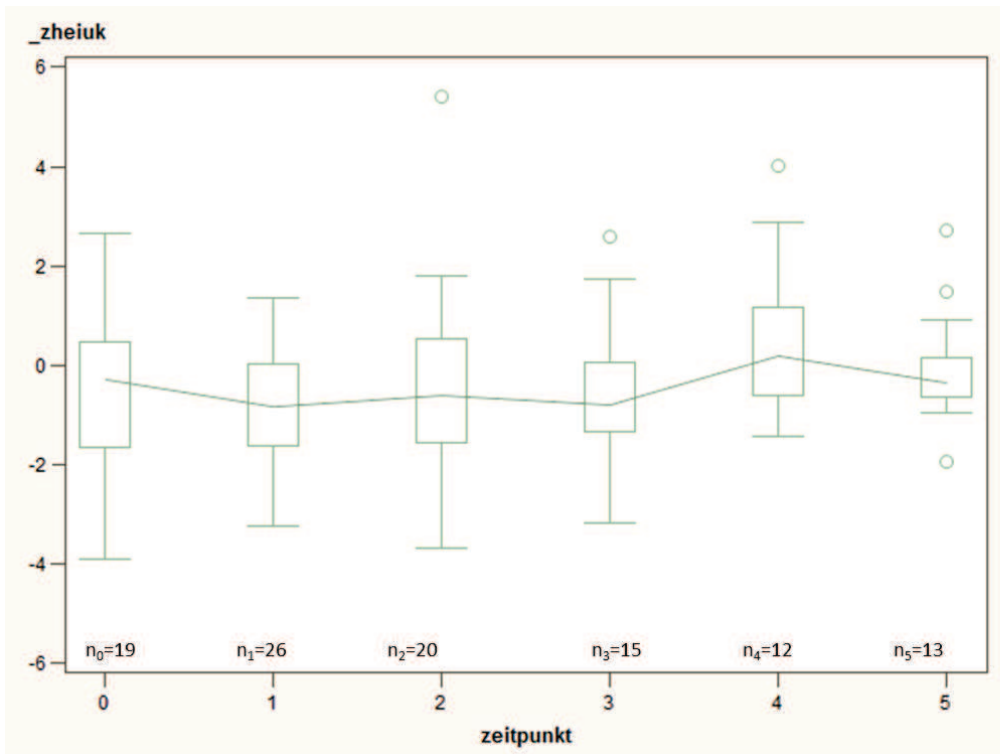


Abbildung 43. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, infantile CED, über den Zeitverlauf.

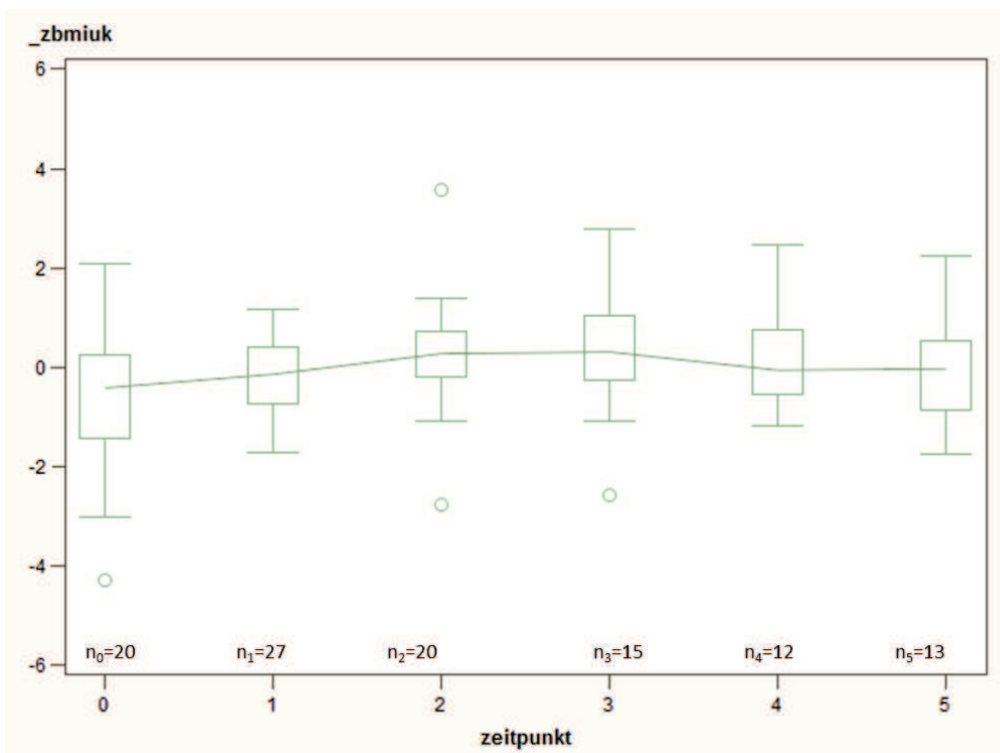


Abbildung 44. Boxplots Z-Werte für BMI, infantile CED, über den Zeitverlauf.

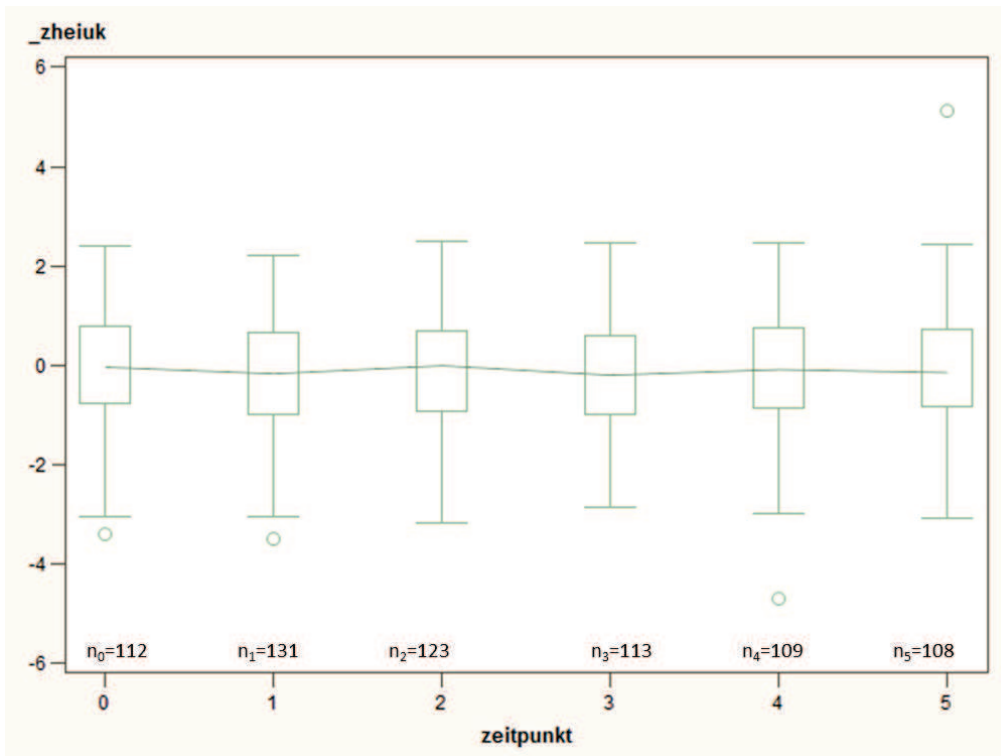


Abbildung 45. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, 2-<6jährige, über den Zeitverlauf.

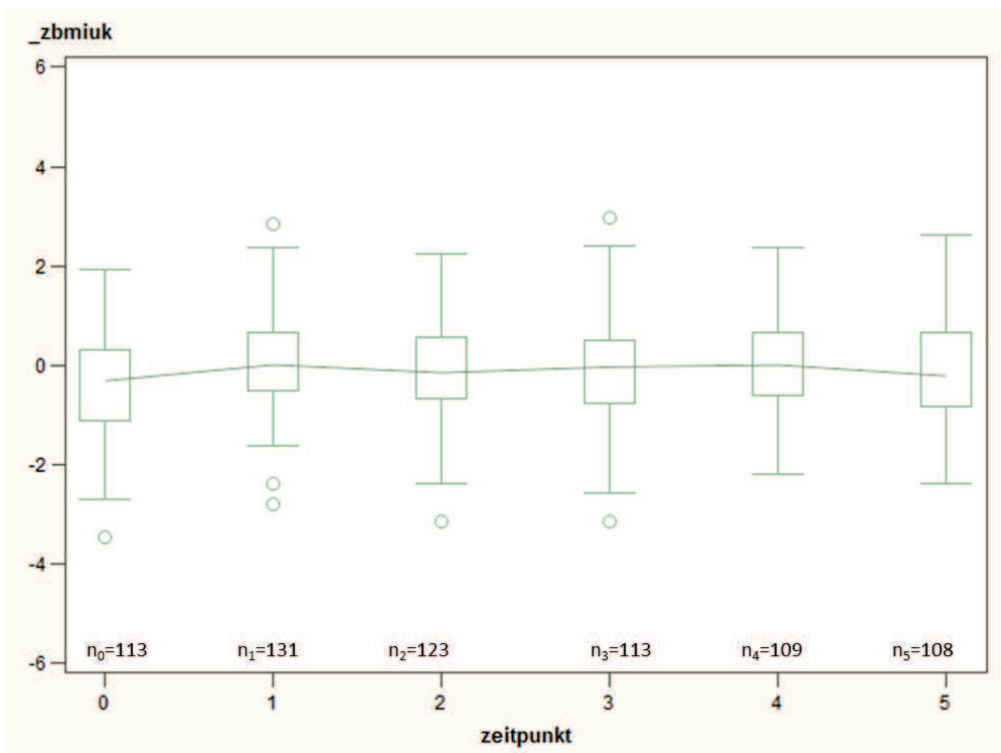


Abbildung 46. Boxplots Z-Werte für BMI, 2-<6jährige, über den Zeitverlauf.

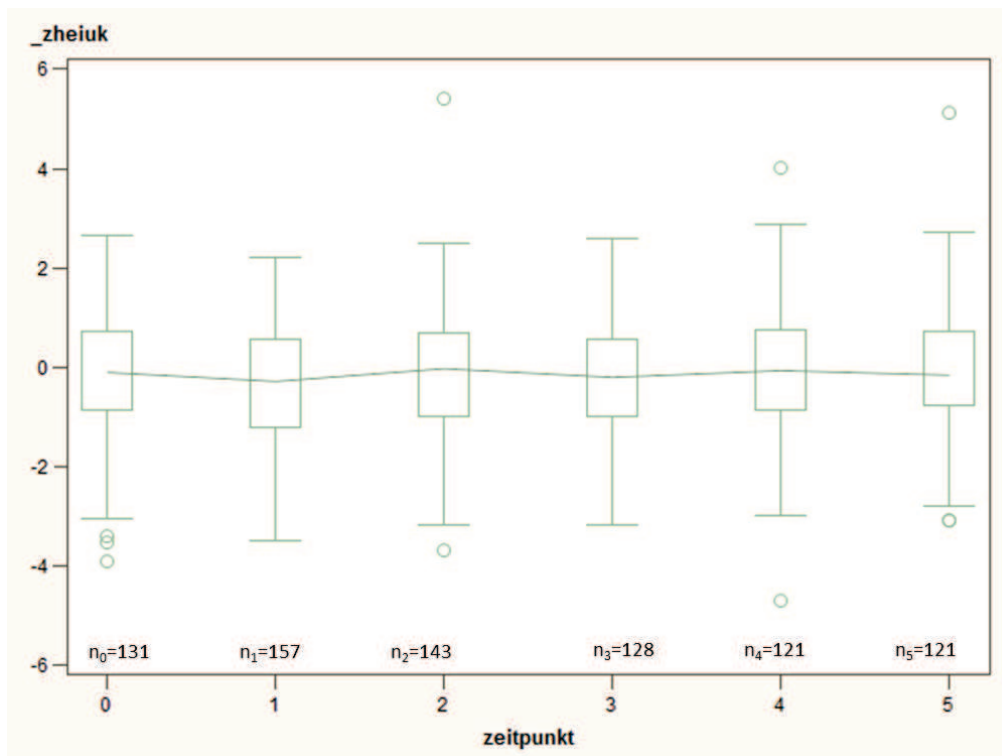


Abbildung 47. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, VEO, über den Zeitverlauf.

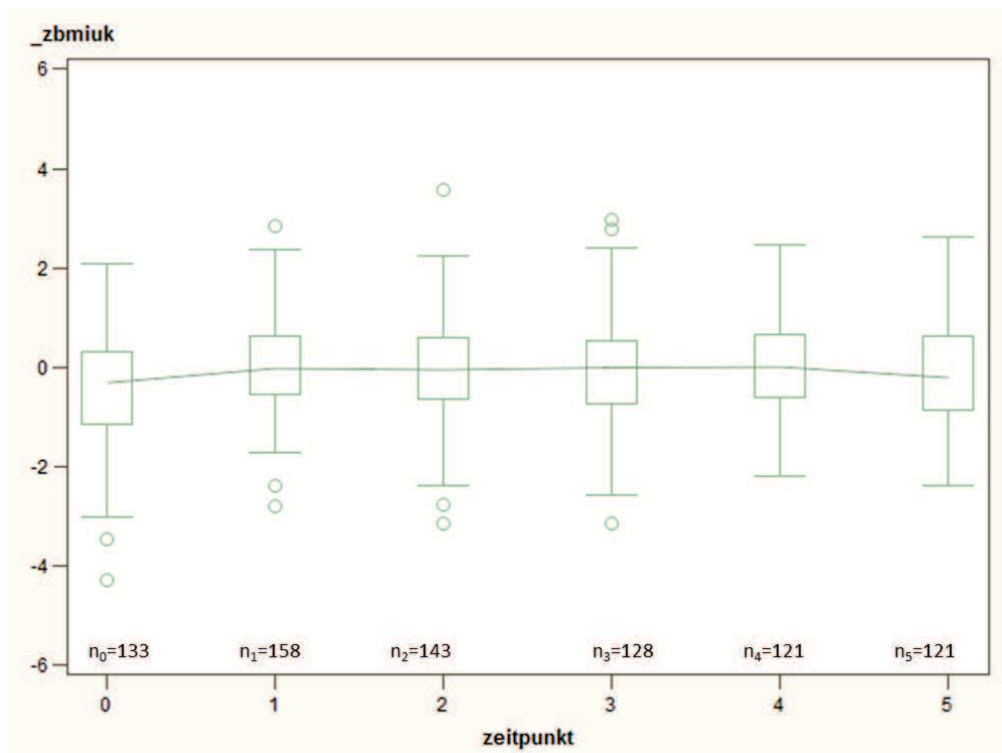


Abbildung 48. Boxplots Z-Werte für BMI, VEO, über den Zeitverlauf.

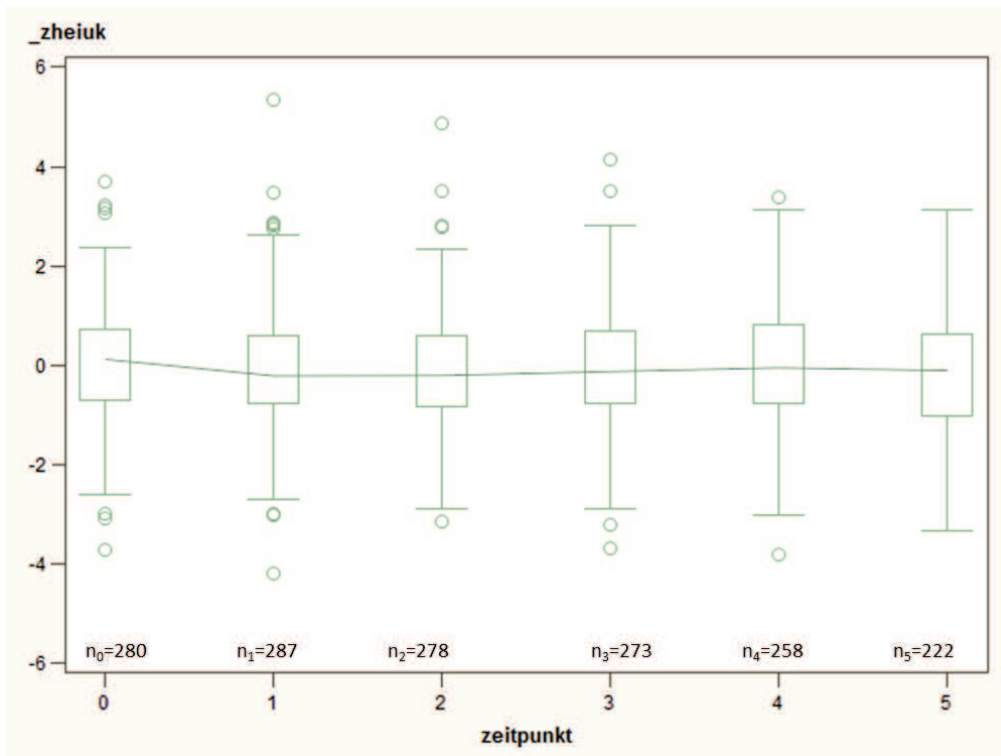


Abbildung 49. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, 6-<10jährige, über den Zeitverlauf.

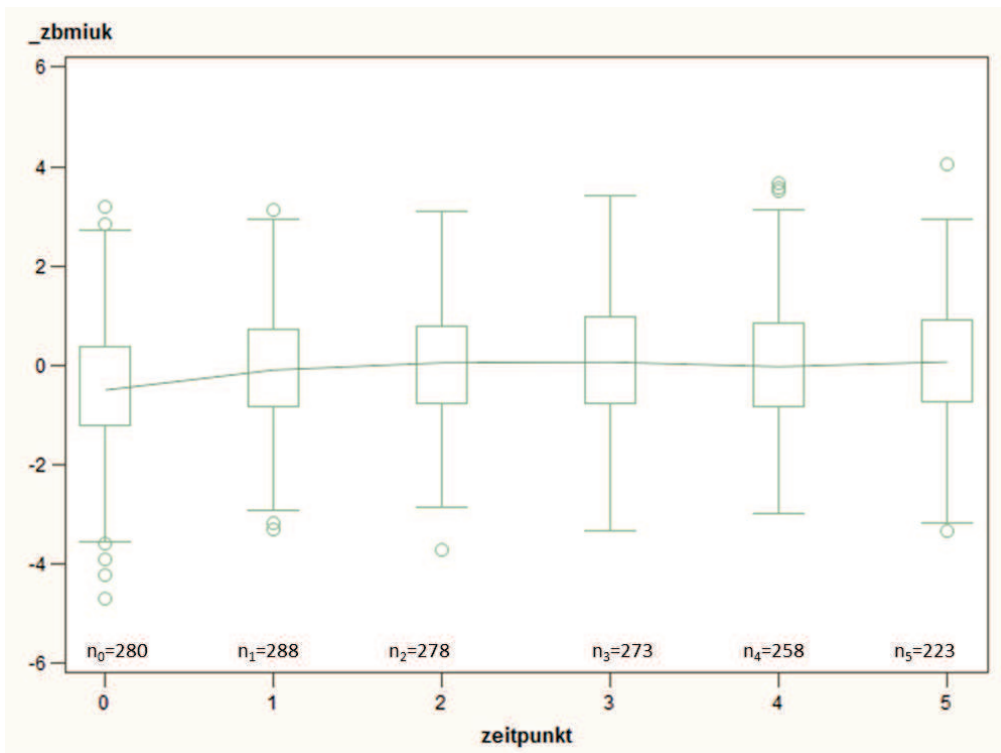


Abbildung 50. Boxplots Z-Werte für BMI, 6-<10jährige, über den Zeitverlauf.

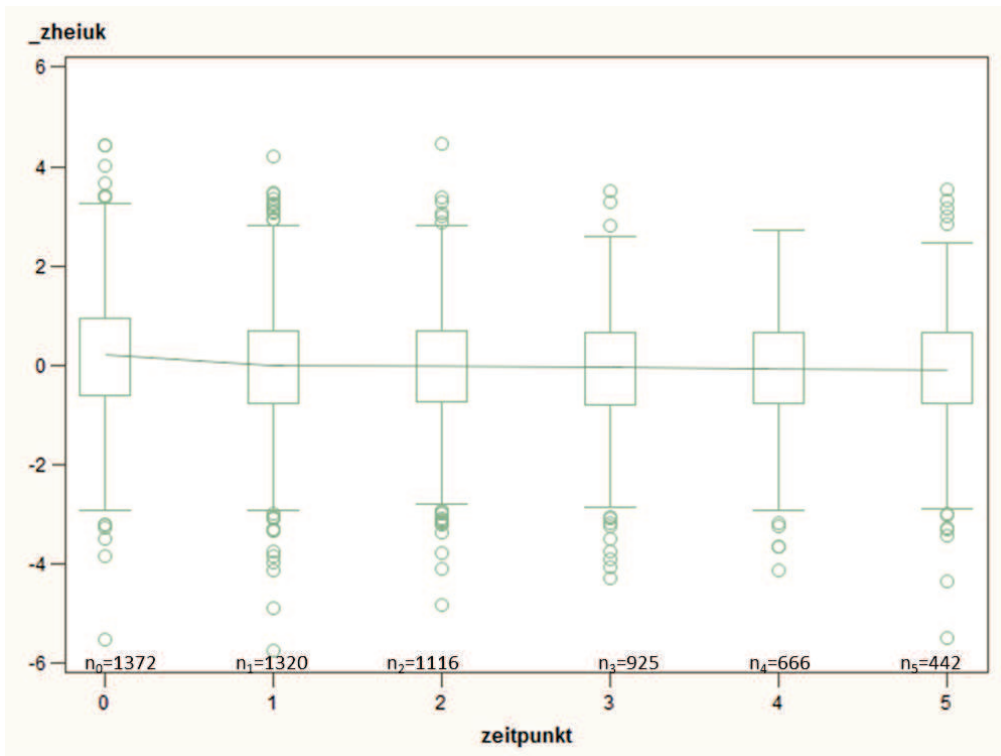


Abbildung 51. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, ≥ 10 jährige, über den Zeitverlauf.

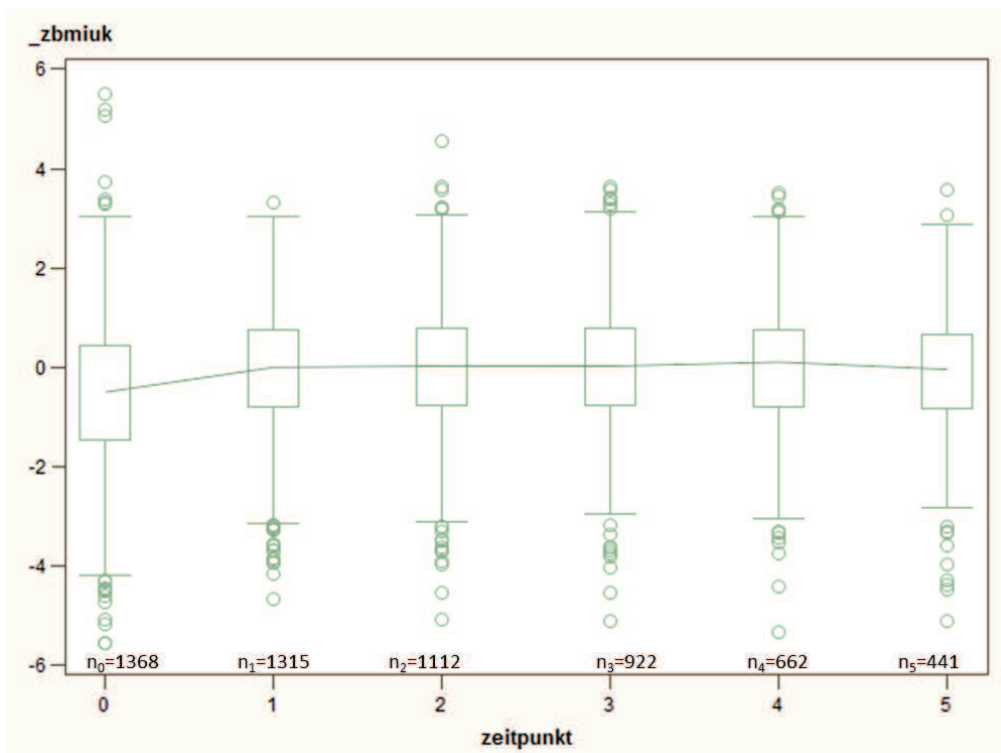


Abbildung 52. Boxplots Z-Werte für BMI, ≥ 10 jährige, über den Zeitverlauf.

3.8 Subgruppenanalyse der infantilen CED mittels Fragebogen

Von den 64 Patienten aus Gruppe 1a (infantile) konnte für 40 der Fragebogen ausgewertet werden (Tabelle 11). Hiervon waren 23 männlich (58%). Die Nachbeobachtungszeit war im Median länger als anhand der Daten im Register. Auffallend war zudem die hohe Rate an Kindern mit ausländischen bzw. nicht-kaukasischen Wurzeln, wenngleich ein Vergleich mit der Gesamtkohorte nicht möglich war, da in CEDATA die Ethnie nicht erfasst wird. Gleiches gilt für die Konsanguinität der Eltern.

Tabelle 11. Allgemeine Daten zu den Kindern aus Gruppe 1a (Fragebogen).

Merkmal	Gruppe 1a	
Anteil der Knaben	23/40 (58%)	
Nachbeobachtung, in Jahren, Median (Range)	8,2 Jahre (0,2 - 16,6)	
Anteil nicht-kaukasischer Herkunft	5/40 (12,5%)	2 afghanisch
Anteil ausländischer Herkunft	8/40 (20%)	Je 1 türkisch, mazedonisch, russisch, halb-thai, halb-spanisch, halb-italienisch
Konsanguinität der Eltern	3/40 (7,5%)	

Das Augenmerk bei der Fragebogenerhebung war insbesondere Diagnostik bezüglich immunologischer Erkrankungen. In diesem Zuge konnte erhoben werden, dass vor Diagnose der CED andere Diagnosen gestellt wurden, wie z.B. Kuhmilchproteinallergie bei einem nicht unerheblichen Anteil der Kinder (Tabelle 12). Gleiches gilt für Infektionen, die ebenfalls berichtet wurden. Die hierbei genannten Erreger waren *Clostridium difficile*, Rotaviren, Salmonellen, *Giardia lamblia* sowie *Candida albicans*.

Tabelle 12. Daten zur Diagnostik inkl. Immunologie, Gruppe 1a (Fragebogen).

Merkmal	Anteil	Details
Initiale Alternativdiagnose	17/40 (42,5%)	Kuhmilchproteinallergie 11/40 Infektiöse Colitis 5/40 Analatresie 1/40
Finale Alternativdiagnose	4/40 (10%)	Primärer Immundefekt 3/40 Allergische Colitis 1/40
Immundiagnostik durchgeführt	28/40 (70%)	Lymphozytendifferenzierung 17/40 Granulozytenfunktion 15/40 Serum-Immunglobuline 10/40 Lymphozytenstimulation 6/40 Impfantikörper 5/40 IL10-Rezeptor-Funktion 4/40 IgG-Subklassen 3/40 FoxP3 positive Zellen 2/40 XIAP-Funktion 2/40
Auffällige immunologische Befunde	4/40 (10%)	IL-10-Rezeptor-Defizienz 2/40 XIAP-Defizienz 1/40 IgA-Mangel 1/40

Eine immunologische Diagnostik wurde nur bei 70% erhoben, bei den meisten war diese zudem inkomplett. In den meisten Fällen wurde eine Lymphozytendifferenzierung veranlasst (42,5%) gefolgt von der Untersuchung der Granulozytenfunktion (37,5%) und der Messung der Serum-Immunglobuline (25%).

Bei vier von 40 Kindern (10%) wurden im Rahmen der Immundiagnostik pathologische Befunde erhoben, was bei drei von 40 (7,5%) letztlich zur Stellung der Diagnose „primärer Immundefekt“ (statt chronisch-entzündlicher Darmerkrankung) führte.

Im CEDATA-Register werden extraintestinale Manifestationen erfasst, jedoch keine anderweitigen Diagnosen. Mittels Fragebogen konnte erhoben werden, dass bei insgesamt 22,5% der Kinder nicht nur (auto-)immunologische Nebendiagnosen vorliegen, sondern auch maligne Erkrankungen, Fehlbildungen und Syndrome (Tabelle 13).

Tabelle 13. Zusatzdiagnosen, Gruppe 1a (Fragebogen).

Merkmal	Gruppe 1a	
Zusatzdiagnosen	9/40 (22,5%)	B-Non-Hodgkin-Lymphom T-Zell-Lymphom Immunthrombozytopenie Polyarthritits + ADHS Atopische Dermatitis Hypothyreose + Dermatitis Ösophagusatresie + Balkenagenesie Sotos-Syndrom Granulom HNO-Bereich

Über den oben genannten Nachbeobachtungszeitraum waren diese Kinder zu 65% in klinischer Remission (Tabelle 14), während 17,5% sogar eine mukosale Ausheilung aufwiesen. Immerhin zehn Kinder waren zum Zeitpunkt der letztmaligen Vorstellung ohne Medikation in Remission (acht davon als klinische und zwei als histologische Remission angegeben). 12,5% zeigten Krankheitsaktivität, eines der Kinder verstarb an einem septischen Schock in Folge einer Durchwanderungsinfektion mit einem Gramnegativen Erreger.

Tabelle 14. Verlauf, Gruppe 1a (Fragebogen)

Merkmal	Gruppe 1a	
Mucosal healing	7/40 (17,5%) (davon 2 ohne Therapie)	
Klinische Remission	26/40 (65%) (davon 8 ohne Therapie)	
Keine Remission	5/40 (12,5%)	
Verstorben	1/40 (2,5%)	Septischer Schock

Die Angaben zur Therapie waren oft lückenhaft. Bei 14 von 40 Kindern erfolgte eine EEE; lediglich die Hälfte sprach gut oder partiell auf diese Therapie an, bei zwei Kindern wurde kein Erfolg dokumentiert; für die restlichen Kinder fehlten die Angaben (Tabelle 15). Bei der Hälfte der Kinder wurden Antibiotika angewandt, bei immerhin drei wurde ein gutes und bei neun ein partielles Ansprechen beobachtet. Der überwiegende Anteil der Kinder der Gruppe 1a wurden mit Aminosalicylaten, Steroiden und/oder Azathioprin behandelt (Tabelle 16). Die beste Ansprechrate wurde für Steroide dokumentiert. Aminosalicylate und Azathioprin waren vergleichbar effektiv.

Tabelle 15. Daten zur Ernährungstherapie und Antibiotika, Gruppe 1a (Fragebogen).

Therapie	Anteil	Ansprechen
Stillen	18/40 (45%) Median 6 Monate (Range 1 – 10)	
Eliminationsdiät	9/40 (22,5%)	
EEE	14/40 (35%)	Gut 2/14 Partiell 5/14 Kein 2/14
Antibiotika	20/40 (50%)	Gut 3/20 Partiell 9/20 Kein 1/20

Sofern Daten vorhanden, erhoben wir die Dauer der Medikamentengabe. Für 15 Patienten, die Steroide erhielten, wurde die Therapiedauer angegeben. Diese erstreckte sich zwischen einem und 108 Monaten, der Median lag bei 8 Monaten. Bei immerhin sieben von 34 Patienten, die Steroide bekamen, wurde die Therapie einmal oder mehrfach wiederholt.

Tabelle 16. Angaben zur medikamentösen Therapie, Gruppe 1a (Fragebogen).

Therapie	Anteil	Ansprechen	
5-ASA	32/40 (80%)	Gut 10/32 Partiiell 12/32 Kein 3/32 Nicht toleriert 1/32	
Steroide	34/40 (85%) (bei 7/40 wiederholt)	Gut 20/34 Partiiell 9/34	Therapiedauer Median 8 Monate (Range 1 – 108)
Azathioprin	29/40 (72,5%)	Gut 13/29 Partiiell 10/29 Kein 1/29 Nicht toleriert 2/29	
Methotrexat	6/40 (15%)	Gut 1/6 Partiiell 3/6	
Infliximab	9/40 (22,5%)	Gut 2/9 Partiiell 5/9 Nicht toleriert 1/9	
Adalimumab	5/40 (12,5%)	Gut 1/5 Partiiell 3/5	

Auffallend war überdies das relativ schlechte Ansprechen auf Biologika, welche allerdings auch selten angewandt wurden. Interessanterweise wurden zwei Patienten mit intravenösen Immunglobulinen behandelt, durchaus mit Ansprechen (Tabelle 17).

Tabelle 17. Angaben zu weiteren Medikamenten, Gruppe 1a (Fragebogen).

Therapie	Anteil	Ansprechen
Cyclosporin A	5/40 (12,5%)	Gut 2/5 Partiell 2/5
Tacrolimus	1/40 (2,5%)	Partiell 1/1
Sirolimus	1/40 (2,5%)	Gut 1/1
Etanercept	1/40 (2,5%)	
Intravenöse Immunglobuline	2/40 (5%)	Gut 1/2 Partiell 1/2

3.9 Subgruppenanalyse der infantilen CED an unserem Zentrum

An unserem Zentrum waren zum Zeitpunkt der Untersuchung insgesamt 22 Kinder mit CED und Diagnosestellung vor dem vollendeten 2. Lebensjahr in Betreuung (zwölf Knaben, 54,5%). Bei einem Kind wurde die Diagnose während der Neonatalperiode gestellt. Von diesen Patienten waren zehn in CEDATA gemeldet; somit ergeben sich für die unten gemachten Angaben teilweise Überlappungen mit den vorherigen Analysen.

Bei insgesamt zehn der 21 Kinder ergab sich während der Nachbeobachtungszeit eine andere Diagnose als CED als Ursache der Symptomatik (Abbildung 53). Die drei Patienten mit Interleukin-10-Rezeptor-Defizienz wurden zuvor von Murugan et al. (117) berichtet. Eines der Kinder mit IL-10-R-Defizienz verstarb im Alter von zwei Jahren an einer fulminanten Sepsis. In der Kohorte befinden sich zwei Kinder mit Tricho-hepato-enterischem Syndrom (THES; unpubliziert), zudem ein Kind mit schwerem kombinierten Immundefekt (SCID; unpubliziert) sowie ein Kind mit chronischer Granulomatose, die mit einer Knochenmarkstransplantation geheilt werden konnte. Bei einem Patienten mit infantiler CED wurden durch eine kooperierende Arbeitsgruppe (D. Kotlarz, C. Klein; unpubliziert) eine neue, bislang nicht beschriebene Genvariante mittels Next-Generation-Sequencing entdeckt, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Bei einem Kind wurde die Diagnose CED revidiert und als allergische Colitis deklariert; dieses Kind wurde schon unter 3.8 beschrieben.

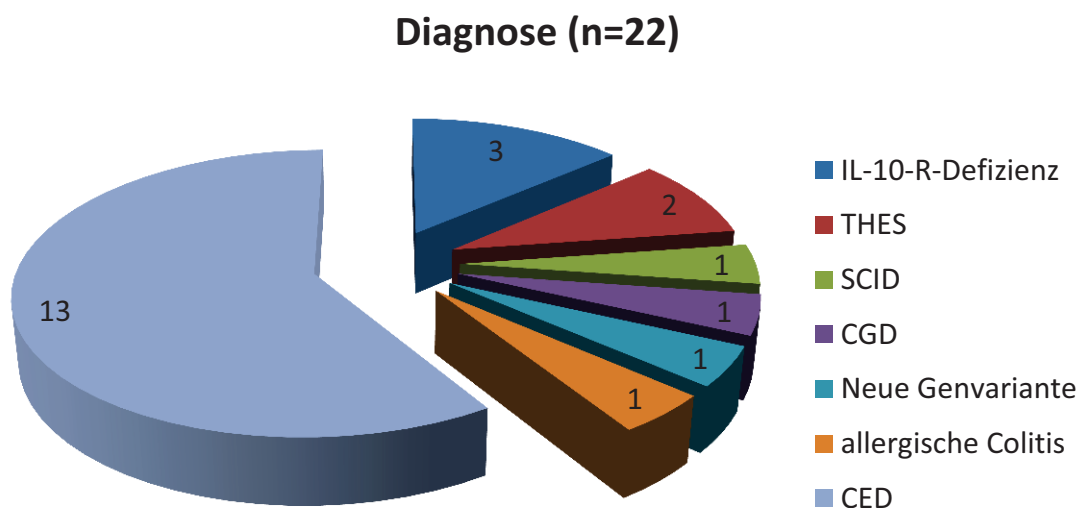


Abbildung 53. Verteilung der endgültigen Diagnosen in unserer Kohorte der infantilen CED-Patienten, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollten Charakteristika von CED-Patienten untersucht werden, die im CEDATA-GPGE-Register erfasst sind. Hierbei lag ein besonderer Fokus auf den Kindern, die sehr früh erkranken, d.h. vor Vollendung des sechsten Lebensjahres. Nicht erst seit der Entdeckung monogenetischer Formen (98, 99) hat sich das Interesse an sehr früh beginnender CED verstärkt. Die für die vorliegende Arbeit herangezogene Kohorte beinhaltete insgesamt 423 VEO-IBD-Patienten. Hierunter befanden sich zudem 64 Kindern mit infantiler CED. Die Besonderheit der hier untersuchten infantilen CED Patienten liegt u.a. auch darin, dass es sich hierbei um eine nicht vorselektierte Kohorte handelt, sondern dass diese Patienten ebenfalls Teil der großen Registerkohorte sind. Es gilt jedoch zu beachten, dass in dieser Kohorte bzw. im Register keine Angaben zu Genetik der Patienten getroffen wurden.

Die Verteilung der initialen Diagnosen für VEO-IBD ist im Einklang der in den bislang veröffentlichten Studien (Tabelle 18). Auch das Geschlechterverhältnis für VEO-IBD unterschied sich in der vorliegenden Untersuchung nicht wesentlich von den bisherigen Studien.

Tabelle 18. Zusammenstellung der vorherigen VEO-IBD-Kohorten bezüglich Anzahl, Geschlecht, Diagnose.

Arbeitsgruppe	N	VEO-IBD, n (%)	Männlich	MC, n (%)	CU, n (%)	CED-U, n (%)
Mamula et al. (69)	n/a	82	57%	33%	44%	23%
Sawczenko et al. (118)	739	29 (4%)	-	38%	38%	24%
Griffiths et al. (119)	861	55 (6%)	-	-	-	-
Heyman et al. (70)	1370	211 (15%)	58%	36%	40%	24%
Paul et al. (120)	413	50 (12%)	-	34%	66%	0%
Gupta et al. (121)	989	98 (10%)	63%	85%	6%	9%
Aloi et al. (87)	506	54 (11%)	43%	19%	59%	22%
Benchimol et al. (8)	7143	383 (5%)	59%	28%	61%	11%
Oliva-Hemker et al. (122)	1928	112 (6%)	56%	43%	46%	11%
GPGE-Kohorte	4160	423 (10,2%)	57,4%	40,4%	45,4%	14,2%

Bezüglich des Anteils der sehr früh beginnenden CED fällt eine große Variationsbreite auf, die von 4% bis 15% reicht. Ein Grund hierfür könnte die Versorgungskultur der CED-Patienten in den unterschiedlichen Ländern sein. Die relativ hohe Rate an VEO-IBD-Patienten in der GPGE-

Kohorte von 10% rührt auch daher, dass der Anteil der Patienten ab 14 Jahren niedrig ist. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Jugendliche ab einem bestimmten Alter mit einer höheren Wahrscheinlichkeit durch einen Erwachsenen gastroenterologen betreut werden und dadurch die Meldequalität und –konsequenz nachlässt.

Der Knabenanteil in der Gruppe der infantilen und VEO-IBD wurde in der Vergangenheit teilweise kontrovers beziffert. Ruemmele et al. hatten von zehn Kindern mit Krankheitsbeginn im ersten Lebensjahr berichtet, von denen sechs Jungen waren (91). In der Studie von Benchimol und Kollegen war für VEO-IBD ein ähnlich hoher Anteil von Jungen von insgesamt 59,3% berichtet worden, ohne Angaben zu infantiler CED (8). In einer italienischen Studie von Aloï et al. hingegeben waren nur 42% der VEO-IBD-Patienten männlich, aber immerhin 60% der infantilen IBD-Patienten in derselben Kohorte (87). Die hier vorliegende Jungenquote von 64,1% in der Gruppe der infantilen CED ist die somit bislang höchste. Insbesondere die Kombination aus früher Krankheitsmanifestation, männlichem Geschlecht und dem im Kindesalter häufiger beobachteten kolonischen Manifestationstyp unterstreicht abermals die Immanenz der gründlichen Differenzialdiagnostik im Hinblick auf primäre Immundefekte. Auch wurde eine höhere Rate an positiver FA bei infantilen Patienten beobachtet, analog zu Vorberichten (91), wohingegen sich kein Unterschied zwischen VEO-IBD und den älteren Altersgruppen darlegen ließ. Diese familiäre Häufung im Fall von infantiler CED ist, trotz fehlen von statistischer Signifikanz, als Hinweis auf eine höhere genetische Bürde zu sehen.

Cleynen et al. berichteten jüngst von der bislang größten Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei erwachsenen CED-Patienten (123). Hierbei konnten sie zeigen, dass das Befallsmuster bei MC stark vom genetischen Hintergrund abhängt, und dass sich ilealer MC (L1) und kolonischer MC (L2) stark unterscheiden. Bei kolonischem MC wurde eine stärkere Überlappung der genetischen Suszeptibilität mit CU festgestellt, sodass die Autoren suggerieren, statt wie bislang von MC und CU nun den Phänotyp in drei Entitäten anzugeben, nämlich ilealer M. Crohn, kolonischer M. Crohn und Colitis ulcerosa. Man könnte postulieren, dass noch unentdeckte, seltene genetische Varianten das Überwiegen eben dieses kolonischen Phänotyps in der hier untersuchten Kohorte der infantilen CED und die Absenz des ilealen MC in der VEO-IBD-Kohorte zumindest teilweise bedingen.

Bei 45% der in unserem Zentrum betreuten Patienten mit infantiler CED musste die Diagnose revidiert werden. Ein Teil dieser Patienten leidet an primären Immundefekten wie der IL10-Rezeptor-Defizienz oder dem Tricho-hepato-enterischen Syndrom. Dies zeigt, wie wichtig die Erwägung von insbesondere immunologischen Differenzialdiagnosen bei frühem Manifestationsalter ist. Unter den im Register gemeldeten 64 infantilen Patienten blieb zunächst nur zu vermuten, dass womöglich auch andere Diagnosen, wie z.B. CGD oder XIAP-Defizienz

die Ursache für den frühen Beginn der CED sein könnten. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen erfolgte eine Nachbefragung der in CEDATA meldenden Zentren, an denen Kinder mit infantiler CED betreut werden, mit dem Ziel einer besseren, klinisch-immunologischen Charakterisierung dieser speziellen Krankheitsentität. Hierbei konnte festgestellt werden, dass unter diesen Kindern ein Anteil von 20% ausländische Wurzeln hat, was sich mit den neuesten Zahlen vom Statistischen Bundesamt für 2015/2016 weitgehend deckt (17.118 Menschen mit Migrationshintergrund in Deutschland, entsprechend 21% der Gesamtbevölkerung). Zudem war die Rate an Konsanguinität nicht unerheblich. Bei mehr als 40% wurde initial eine andere Diagnose gestellt und somit der Beginn einer korrekten Therapie potentiell verzögert. Mehr als ein Viertel der infantilen CED-Patienten wurde initial als allergische Colitis fehlgedeutet, was angesichts der Alterskategorie und der überlappenden Symptomatik (blutige Stühle) einleuchtet. Die Tatsache, dass bei fünf eine Infektion diagnostiziert wurde, bedeutet keineswegs automatisch eine Fehldiagnose, da Infektionen sehr oft simultan mit einer Erstmanifestation einer CED vorliegen können bzw. diese triggern können. Bei dem Befund *Candida albicans*, der bei einem der Kinder genannt wurde, könnte es sich am ehesten um einen Bystander handeln und weniger um ein kausalen Erreger einer infektiösen Colitis.

Von besonderem Interesse war bei dieser Untersuchung, ob und welche immunologischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Bei der untersuchten Kohorte erfolgte bei lediglich 70% eine immunologische Diagnostik; diese war zudem in den wenigsten Fällen komplett. Die wichtigsten Untersuchungen wurden auch am häufigsten durchgeführt (Lymphozytendifferenzierung, Granulozytenfunktion), wohingegen andere, einfache Tests mit hoher Aussagekraft selten angewandt wurden, wie z.B. die Messung der Impfantikörper. Je nach speziellem Verdachtsmoment erfolgten spezifische Untersuchungen, wie z.B. IL10-Rezeptor-Diagnostik oder FoxP3-positive Zellen.

Bei immerhin vier der 40 Patienten, also 10%, wurde die CED-Diagnose im Verlauf revidiert: drei hiervon hatten einen primären Immundefekt (zwei mit IL10-Rezeptor-Defekt, einer mit XIAP-Defizienz), einer eine allergische Colitis. Zudem wurde bei einem weiteren Patienten ein IgA-Mangel festgestellt. Die Divergenz zwischen den 10% Diagnoserevision in der Fragebogenkohorte und den 45% Revision in unserer Zentrumskohorte rührt zu einem Großteil sicherlich daher, dass es sich bei letzterer um eine selektierte Gruppe von Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und schwerstem, therapierefraktärem Verlauf handelt, die oftmals von anderen Behandlern und Kliniken an unser Zentrum überwiesen wurden. Somit handelt es sich hierbei um einen Selektionsbias, den es zu berücksichtigen gilt. Exemplifiziert wird dies durch das Vorhandensein der Diagnose des THES, dessen Prävalenz üblicherweise auf 1:1.000.000 geschätzt wird (124).

Der Selektionsbias wird weiter untermauert durch die Tatsache, dass von den aus der Fragebogenerhebung hervorgegangenen drei Patienten mit primärem Immundefekt gleich zwei an unserem Zentrum betreut wurden. In der Gegenüberstellung zeigt sich eine Rate von 20% (zwei von zehn) mit PID an unserem Zentrum, gegenüber einer Rate von 3,3% (einer von 30) an den übrigen, an der Fragebogenstudie teilnehmenden Zentren. Auch dieser Befund unterstreicht den vorhandenen Bias, wenn Patienten eines tertiären Zentrums analysiert werden. Andererseits könnte dies zugleich Ausdruck sein einer höheren diagnostischen Antizipation und Sensitivität. Es kann nur spekuliert werden, wie hoch die Rate an Alternativdiagnosen wie PID wäre, wenn die immunologische Diagnostik grundsätzlich stringenter durchgeführt würde.

Ein ähnlicher Bias liegt bei den von Kammermeier und Kollegen berichteten 62 Patienten mit infantiler CED vor (125). Die Kollegen vom Londoner Great Ormond Street Hospital, einem großen Zentrum mit vielen Zuweisungen aus gesamt Großbritannien, berichteten, dass bei 31% der Fälle eine monogenetisch bedingte Erkrankung festgestellt werden konnte, überwiegend primäre Immundefekte. Hierbei handelte es sich um Kinder, die innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren dort diagnostiziert wurden, also einem doppelt so langen Zeitraum wie die Erhebung in der CEDATA-Kohorte.

Ein unerwartetes und in diesem Zusammenhang bislang nicht berichtetes Ergebnis unserer Kohorte betrifft das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes. Hierbei wurde eine statistisch signifikante inverse Korrelation des Alters der Mutter mit dem früheren Beginn der CED beim Kind gesehen. Diese Beobachtung ist nicht gleichbedeutend mit einer steigenden CED-Inzidenz unter Kindern mit steigendem Alter der Mutter, da sich anhand der Registerdaten keine Aussagen über Inzidenzen treffen lassen. Über das Alter der Mutter als Risikofaktor für CED-Entstehung an sich waren bislang wenige und insgesamt inkonklusive Daten berichtet worden (126-129).

Eine mögliche Erklärung hätte eine größere Anzahl an Geschwistern sein können, die man bei höherem Alter der Mutter erwarten könnte. Bei einer größeren Anzahl von insbesondere älteren Geschwistern ist die Wahrscheinlichkeit, Infektionskrankheiten zu erleiden, höher, da durch die älteren Geschwister, die Tagesstätten oder Kindergärten besuchen, häufiger Infektionen in das häusliche Umfeld eingeschleppt werden. Damit steigen potentiell die Infektionsrate und konsekutiv auch der Antibiotikagebrauch beim kleineren Geschwisterkind. Wie weiter oben angeführt, kann der Einsatz von Antibiotika das Risiko, an einer CED zu erkranken erhöhen (30). Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht weiter untermauert werden. Je früher der Krankheitsbeginn, desto höher ist die Rate an Einzelkindern und desto niedriger die durchschnittliche Anzahl an Geschwistern. Allerdings kann keine abschließende Beurteilung erfolgen, da weder die sozialen Hintergründe der Familien, noch der Besuch von öffentlichen

Einrichtungen oder Antibiotikaverbrauch werden in CEDATA-GPGE erfasst werden. Ebenso wenig können mögliche Umweltfaktoren, denen die Mütter ausgesetzt sind, ausreichend in die Beurteilung einfließen. Als weitere Verzerrung kommt hinzu, dass bei früher Diagnose, d.h. gerade im ersten Lebensjahr, die Wahrscheinlichkeit für jüngere Geschwister verschwindend gering ist, somit die Wahrscheinlichkeit höher ist, Einzelkind zu sein.

Die Assoziation zwischen Erkrankungswahrscheinlichkeit und mütterlichem Alter wurde schon für kindlichen Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet, und zwar sowohl die steigende Inzidenz per se mit höherem Alter der Mutter (130, 131), als auch die frühere Manifestation (132). Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt, z.B. perinatale Einflüsse durch das höhere Alter der Mutter, was sich in höherem Geburtsrisiko und folglich höheren Raten an Kaiserschnittentbindungen oder assistierten Vaginalgeburten niederschlagen könnte. Auch der Gewohnheiten bezüglich der Beikost wurden als mögliche Bystander bzw. Risikofaktor diskutiert (133, 134). Schlussendlich muss kritisch hinterfragt werden, ob das höhere Alter der Mutter in Gruppe 1 nicht doch Ausdruck eines allgemeinen demographischen Zeiteffektes ist, da das Durchschnittsalter von Frauen bei Geburt des ersten Kindes seit mehreren Dekaden konstant zunimmt (135-137).

Eine der größten Schwierigkeiten bei der CED-Diagnostik von Kindern besteht in der Unterscheidung zwischen MC und CU, was unmittelbare Implikationen für die Therapie trägt. Je jünger das Manifestationsalter, desto häufiger wurden die Diagnosen CU und CED-U vergeben, und desto häufiger wurde die Diagnose im Verlauf hin zu MC revidiert. Der Hauptgrund hierfür ist die primäre Manifestation im Kolon. Granulome können auch bei Kindern initial fehlen und erst im Verlauf detektiert werden (138). Des Weiteren ist eine adäquate Darstellung des Dünndarms, wie in den revidierten Porto-Kriterien gefordert, gerade bei Kindern unter 6 Jahren oft nicht möglich (Verweigerung des Kontrastmittels, Incompliance im MRT; Nichtverfügbarkeit der Videokapsel). Man könnte also auch kritisch fordern, dass VEO-IBD-Kinder angesichts der erschwerten Zuordnung häufiger als CED-U klassifiziert werden müssten als die dokumentierten 23,8%. Auch wäre es überlegenswert, eine vierte, alternative bzw. additive Diagnose im Register zuzulassen, wie z.B. „Verdacht auf primären Immundefekt“. Voraussetzung hierfür müsste jedoch ein allgemein gültiger, gemeinsamer Standard sein, der auf anamnestisch-klinische und/oder laborchemische Parameter fußt und einen solchen Verdacht begründet.

Es wurde überprüft, ob die Unvollständigkeit der initialen Diagnostik, insbesondere das Fehlen der ÖGD, bei knapp 45% die hohe Rate an Diagnosewechselln bedingen könnte. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant; allerdings verringerten sich die Stichprobengröße und damit die *power* erheblich, da bezüglich der Diagnostik lediglich die

Dokumentation innerhalb der ersten 3 Monate ausgewertet wurde. Die initiale Diagnostik im Sinne der Porto-Kriterien ist somit für alle Altersklassen verbesserungswürdig.

Kinder mit VEO-IBD haben in dieser Auswertung bei Diagnose bzw. innerhalb von drei Monaten hiernach häufiger einen extensiven Befall, sowohl MC als auch CU, als Kinder der älteren Altersgruppen. Angesichts der hohen Rate an inkompletter Diagnostik ist hierbei ein *underreporting* sehr wahrscheinlich, womit von einer womöglich noch höheren Rate an extensivem Befall, insbesondere bei MC, in der VEO-IBD-Kohorte zu rechnen ist. Ein rein ilealer bzw. ileozökaler Befall bei MC wurde für die VEO-IBD-Kohorte nicht berichtet, ähnlich den Daten von Paul et al (120), jedoch deutlich weniger als die von Aloï et al. berichteten 10% (87).

Es wurden teilweise sehr lange diagnostische Latenzen beobachtet, was jedoch kritisch zu beurteilen ist. Hierbei könnte es sich um *recall bias* handeln – die Eltern geben auf Nachfrage an, dass ihr Kind schon Jahre vorher einmal Blut im Stuhl oder Bauchschmerzen hatte. Trotzdem handelt es sich um eine signifikant längere diagnostische Latenz für Kinder in Gruppe 1 gegenüber Kindern in Gruppe 2 und 3.

Eine weitere Schwäche betrifft die fehlende Standardisierung der Diagnostik bei CED. Oft wird der Patient zunächst vom niedergelassenen Haus- oder Kinderarzt gesehen, der die Verdachtsdiagnose äußert. In vielen Fällen wurde mutmaßlich auch schon dieses Datum als Diagnosezeitpunkt verwendet. Wenn sich der makroskopische Eindruck mit CED vereinbaren lässt, dann wird spätestens nach der Endoskopie oft die Diagnose als gesichert gesehen.

Knapp 30% der VEO-IBD-Patienten wurden nicht von einem Kindergastroenterologen diagnostiziert, sondern von Erwachsenen-Gastroenterologen oder, viel häufiger, von Internisten bzw. Allgemeinmedizinerinnen und Kinderärzten. Dabei ist gerade bei den kleinsten Kindern die Diagnosestellung ebenso wie die Therapie so erschwert, dass im Idealfall die Diagnose und Betreuung stets in einem hierfür spezialisierten Zentrum mit einem ausgebildeten Kindergastroenterologen erfolgen sollte. Auch dieser Befund könnte einen Einfluss auf die längere Latenz bei VEO-IBD-Patienten haben.

Analog zu den vorliegenden Daten hatten Winter et al. (139) in einer aktuellen Studie gezeigt, dass die Diagnose CED-U seltener wird, wenn die Patienten mit initial inkompletter Diagnostik im weiteren Verlauf eine Komplettierung bzw. Wiederholung der Diagnostik unterlaufen. Paradoxerweise war jedoch in der vorliegenden Untersuchung bei den infantilen CED, die die höchste Rate an CED-U aufwiesen, auch die Diagnostik am häufigsten vollständig, wenngleich einschränkend die Dünndarmdarstellung bei keinem Patienten erfolgte. Auch war der

Zusammenhang zwischen unvollständiger Diagnostik und der Diagnose CED-U bei VEO-IBD-Patienten nicht signifikant.

Den Stärken dieser Studie waren die große Anzahl der inkludierten Patienten, die Vielzahl an zur Verfügung stehenden Parametern, die Einheitlichkeit des Meldevorgangs, sowie die Tatsache, dass die Patienten von verschiedensten Zentren aus ganz Deutschland und Österreich gemeldet wurden und somit ein etwaiger Selektionsbias bezüglich Diagnostik und Therapie minimiert wurde.

Dem gegenüber stehen die Schwächen. Diese reichen von lückenhaften und diskrepanten Angaben (s.u.), die oft sehr kurze Nachbeobachtungszeit, die weite Streuung derselben, sowie das Fehlen von wichtigen und interessanten Daten im Register wie z.B. immunologische oder genetische Befunde.

Auffallend war beispielsweise die Diskrepanz zwischen der innerhalb der ersten 3 Monate dokumentierten Rate an (Ileo-)Koloskopie (in der Gesamtkohorte bei 70,7%) sowie der im selben Zeitraum dokumentierten Histologie (40,9%). Endoskopien ohne Histologie sind in der pädiatrischen Gastroenterologie extrem ungewöhnlich, womit es sich am ehesten um fehlerhafte Dokumentation handelt. Vorstellbar wäre allerdings auch, dass in diesen Fällen die Diagnosestellung durch eine internistische Abteilung erfolgte (s.o.) und hierbei in vielen Fällen auf eine ÖGD verzichtet wurde.

Die Tatsache, dass 15,5% bis 20,9% der Patienten bei *baseline* in Remission waren, ist am ehesten auf die Verzögerung zwischen Diagnosestellung und Erstmeldung zurückzuführen.

Nicht erfasst werden im Register auch Patienten, deren Diagnose CED komplett revidiert wird, d.h. die z.B. an einem zugrundeliegenden PID (s.o.), an einer Colitis durch eine Kuhmilchproteinallergie oder etwa einer Infektion leiden. Gleiches gilt für Patienten, die versterben – anhand des Registers ist ein Exitus letalis nicht erkennbar. Auch ist nicht auszuschließen, dass die Rate der Diagnosewechsel innerhalb der CED höher sein könnte, da die Patienten keine einheitliche Nachbeobachtungszeit aufweisen und diese für einige Patienten zu kurz gewesen sein könnte, um die Diagnose zu revidieren.

Eine weitere Schwäche ist fehlende Dokumentation. Hier ist die Intention der dokumentierenden Person oft nicht klar: bedeutet das leere Eingabefeld, dass die Daten nicht vorhanden sind (was im Sinne der Dokumentation richtig wäre), oder ist es gleich bedeutend mit „negativ“, was in manchen Fällen so ausgelegt werden könnte? Dieses Dilemma lässt sich gut an der Variablen „Kapselendoskopie“ exemplifizieren. In der Auswertung der Diagnostik innerhalb der ersten 3 Monate wurde für die Gesamtkohorte (n=1961) in 974 Fällen „0=nein“ kodiert und in 11 Fällen „1=ja“. Für 976 Patienten fehlt die Angabe zur Kapselendoskopie.

Die höhere Rate an „Blut im Stuhl“ in der VEO-IBD-Gruppe, die Gupta et al. ebenfalls dokumentierte (121), korreliert mutmaßlich mit der höheren Rate an CU bzw. der kolonischen Manifestation der CED im frühen Kindesalter, wie auch schon von Paul et al. (120) sowie von Aloï und Kollegen berichtet (87). Umgekehrt, könnte die niedrigere Rate an „Gewichtsverlust / zögerliche Gewichtszunahme“ bei VEO-IBD im Gegensatz zu den älteren Gruppen durch die fehlende Dünndarmbeteiligung bedingt sein. Die relative Seltenheit der Symptome Bauchschmerzen und Leistungsknick in Gruppe 1 könnte Ausdruck der altersspezifischen Natur der Beschwerde sein, zumal Bauchschmerzen bei einem Säugling oder Leistungseinbußen bei einem Kleinkind nicht so exakt erfasst werden können wie bei älteren Kindern.

Neben der Beobachtung, dass VEO-IBD-Patienten seltener Abszesse und Stenosen erlitten, fiel auch ein signifikant höheres Risiko für operative Eingriffe für Gruppe 2 auf. Die Gruppe um Gupta hatte ebenfalls eine geringere Rate an Abszessen, Strikturen und Fisteln bei ihrer VEO-IBD-Kohorte im Gegensatz zu sechs bis 17-Jährigen beobachtet (121). Bezüglich dem Risiko für operative Eingriffe findet sich in der Literatur folgendes: während Ledder und Kollegen für VEO-IBD ein höheres OP-Risiko beobachtet hatte (140), ergab sich bei der großen Kohorte von Benchimol et al. ein geringeres Risiko (8). Möglicherweise spielt hierbei eine größere Vorsicht und Zurückhaltung vor operativen Eingriffen bei besonders jungen Patienten aus der VEO-IBD-Gruppe eine Rolle. Warum jedoch in unserer Beobachtung das OP-Risiko für Gruppe 2 auch signifikant höher war als Gruppe 3, kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden.

Die Analyse der Therapie ergab analog zur Diagnostik ebenfalls fehlende Adhärenz zu geltenden Leitlinien. Auch nach Adaptation für die Zeit ab 2008 wurde die exklusive enterale Ernährungstherapie sehr selten zur Induktionstherapie genutzt. Vergleichsdaten bezüglich der Anwendungshäufigkeit EEE aus anderen Kohorten liegen noch nicht vor. Im Umkehrschluss wurden Kortikosteroide nicht nur sehr oft zur Induktionstherapie, sondern auch bei vielen Patienten zur Erhaltungstherapie verwendet. Oliva-Hemker et al. berichteten ebenfalls von einem unabhängig vom Alter hohen Einsatz von Kortikosteroiden, nämlich mehr als 50% MC-Patienten, die initial mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Von diesen hatten ca. 20% ein Jahr nach Diagnose immer noch (oder erneut, genaue Angaben hierzu werden nicht gemacht) Kortikosteroide, sowie knapp 10% fünf Jahre nach Diagnose. Unabhängig vom Alter, herrscht bei jedem vierten Patienten auch 4 bis 5 Jahre nach Beginn der Therapie noch Krankheitsaktivität. Angesichts dieser Beobachtung erscheinen die Beweggründe unklar, die Therapie nicht zu eskalieren, sondern häufiger Aminosalicylate anstatt Immunmodulatoren bei MC zu verwenden. Methotrexat wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt selten verwendet. Erfahrungen mit Methotrexat bei CED sind, im Gegensatz zur Rheumatologie und Dermatologie, insgesamt limitiert. Infliximab wurde ebenfalls selten verwendet, wobei sich keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen feststellen ließen. Infliximab wurde 2007 für

Kinder mit MC und 2012 für Kinder mit CU zugelassen. Aber nach Adaptation der Analyse auf den Zeitraum nach Zulassung des Medikaments ergaben sich keine Unterschiede. Dies lässt darauf zurückführen, dass auch schon vor Zulassung der Biologika im Kindesalter ein *off-label use* nicht unüblich war, sich die Therapiestrategie durch die Zulassung jedoch nicht wesentlich geändert hat. Aus der Fragebogenerhebung ging überdies hervor, dass bei zwei Patienten intravenöse Immunglobuline verwendet wurden, bei einem Patienten mit IL-10-R-Defekt mit gutem Ansprechen sowie bei einem MC-Patienten mit partiellem Ansprechen.

Die Effekte einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden auf die Knochengesundheit und das Wachstum bei Kindern mit CED sind mannigfaltig und beinhalten u.a. eine Hemmung der Osteoblastogenese, Kollagensynthese und Knorpelwachstum, Störung der intestinalen Calciumresorption sowie Interaktion mit Wachstumshormon und insulin-like growth factor 1 (141-143). So ist es nicht verwunderlich, dass diese häufige Nutzung von KS mit schlechten Z-Werten für die Körpergröße im Verlauf für alle Altersgruppen einhergeht. Hinzu kommt, dass anhaltende Krankheitsaktivität ebenfalls einen das Körperwachstum bremsenden Effekt ausübt.

Bei der Berechnung der Z-Werte bezüglich Länge und BMI fielen weitere Fehlerquellen auf, wie z.B. Zahlenverdrehen und Tippfehler, falsch gesetzte Kommas sowie Verwechslung der Variablen (Größe und Gewicht). Eine interne Plausibilitätskontrolle, die idealerweise schon zum Zeitpunkt der Dateneingabe greift, wäre ein Minimalprogramm an Gegenmaßnahmen gegen solche ergebnisverzerrende Fehler.

Die Untersuchung des Langzeitverlaufs fußte auf die Analyse der ärztlichen Gesamtbeurteilung. Kritisch betrachtet, ist die ärztliche Gesamtbeurteilung eine subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes über den Remissions- bzw. Aktivitätszustand seines Patienten. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an meldenden Zentren, nämlich 97, und noch viel mehr beteiligter Ärzte, wären objektivierbare Vergleichsparameter wie die Aktivitätsindices PCDAI und PUCAI mutmaßlich aussagekräftiger gewesen. Da jedoch die notwendigen Parameter, die für die Berechnung des PCDAI und des PUCAI notwendig gewesen wären, besonders lückenhaft erfasst waren, wurde von diesen Indices abgesehen.

Interessanterweise ergab die Fragebogenerhebung, dass immerhin zehn der 40 dokumentierten Patienten (genauer: zehn der 33 in Remission befindlichen) mit infantiler CED bei der letzten Vorstellung sich ohne Therapie in Remission befanden, was der allgemeinen Perzeption zu widersprechen scheint, dass gerade diese Patienten besonders schwer zu behandeln seien.

Es lässt sich festhalten, dass Kinder mit VEO-IBD, insbesondere Knaben, geringfügig später diagnostiziert werden als ältere Kinder, längere Zeit Krankheitsaktivität aufweisen, stärkere Wachstumseinbußen aufweisen, aber trotzdem deutlich seltener Komplikationen wie Abszesse

oder Stenosen erleiden. Dieses Phänomen wirkt auf den ersten Blick paradox. Es könnte jedoch Ausdruck eines spezifischen VEO-Phänotyps sein, mit einem Überwiegen von luminaler Entzündung. Auch bleibt eine womöglich höhere Rate an monogenetischen Erkrankungen, insbesondere primäre Immundefekte, zu vermuten, die sich als sehr früh beginnende CED manifestieren.

Der von Benchimol et al. (8) anhand einer auf Versicherungsdaten beruhenden Analyse implizierten milderen Krankheitsverlauf bei VEO-IBD kann mit unseren Ergebnissen nicht direkt verglichen werden. Anhand dieser Daten liegt, anders als bei Oliva-Hemker et al. (122), kein Hinweis darauf vor, dass VEO-IBD-Patienten initial stets einen milderen Phänotyp aufwiesen. In der besagten Untersuchung aus den USA an insgesamt 1928 Kindern (112 mit VEO-IBD) konnte für VEO-IBD zum Zeitpunkt der Diagnose eine mildere Krankheitsaktivität als bei älteren Patienten beobachtet werden. Die Untersucher schlossen aus der Beobachtung, dass VEO-IBD-Kinder fünf Jahre nach Diagnose trotz indifferenter Krankheitsaktivität häufiger mit Kortikosteroiden und Immunmodulatoren behandelt wurden, einen aggressiveren Krankheitsverlauf bei VEO-IBD. Zudem berichteten sie aber von einem deutlich häufigeren Einsatz von Infliximab (bis zu 50% der Patienten drei Jahre nach Diagnose, keine signifikanten Unterschiede zwischen Altersklassen).

Die Zurückhaltung bezüglich der Therapieeskalation könnte auch auf gesetzliche Regularien zurückzuführen sein. So ist Infliximab für Kinder mit MC und CU in der Europäischen Union erst ab dem Alter von sechs Jahren zugelassen. Zugleich gilt die Einschränkung für alle Altersklassen, dass die Patienten „nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben“ dürfen oder „eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien“ (144) haben. Die hier erhobenen Daten legen den Schluss nahe, dass u.a. aus diesem Grund eine möglicherweise indizierte Therapieeskalation nicht vollzogen wird, auch und gerade bei VEO-IBD-Patienten. Auch liegt nahe, dass durch die retrospektive Natur der Untersuchung ein verfälschtes Bild entstanden sein könnte.

Auch wenn das CEDATA-Register der Technik der Datenakquise nach ein prospektives Register ist, muss konstatiert werden, dass jede Untersuchung der Registerdaten und damit auch die vorliegende letztlich einen Retrospektive darstellt. Im Falle dieser Doktorarbeit wurde analysiert, wie sich Kinder und Jugendliche mit CED in Deutschland und Österreich in den letzten 10 Jahren präsentiert haben, welche Komplikationen sie erlitten haben und wie sie diagnostiziert und behandelt wurden. Es wäre falsch, den medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand von heute auf den Stand von 2004/2005 zu übertragen oder die Behandlungsweisen der letzten Dekade anhand von aktuellen Studien zu bewerten.

Das CEDATA-GPGE-Register in seiner jetzigen Form muss überarbeitet werden, um auch in Zukunft die Versorgungsqualität von CED-Patienten qualitativ hochwertig erfassen und ähnlich groß angelegte Studien durchführen zu können, ohne dabei auf große Datenmengen durch Ausschluss verzichten zu müssen. Ein Großteil der aktuellen Unzulänglichkeiten rührt sicherlich daher, dass es sich beim CEDATA-GPGE-Register um freiwillige Meldungen handelt. Es erfolgt keine Vergütung der meldenden Zentren, und das Register selbst und die verwaltende Institution werden gänzlich durch Spenden finanziert. In anderen Bereichen der Pädiatrie, wie z.B. der Onkologie oder Neonatologie, haben sich aus Gründen der zwingenden Qualitätssicherung sehr gute und bewährte Register und Netzwerke etabliert. Diese Standards sollten angestrebt werden, damit wir eines Tages eine vergleichbar gute Grundlage haben, um die Versorgung kritisch zu hinterfragen und wissenschaftliche Fragestellungen beantworten zu können.

Trotz des inhärenten *selection bias*, der der Untersuchung des Patientengutes eines tertiären Zentrums innewohnt, erwächst aus dem nicht zu vernachlässigenden Anteil der Patienten mit primärem Immundefekt nicht mehr die Frage, ob, sondern viel mehr in welcher Form eine immunologische Diagnostik bei allen Kindern mit neu diagnostizierter CED erfolgen sollte. Erschwerend kommt der Todesfall eines Kindes aus der Fragebogenerhebung hinzu; bei jenem Kind lag ein primärer Immundefekt als eigentliche Ursache der CED vor, der bei früher Diagnostik entsprechend zeitig diagnostiziert hätte werden können. Bezüglich einer allgemeinen immunologischen Diagnostik bei CED gibt es im Moment weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene verbindliche Empfehlungen. Angesichts der Befunde aus unserer Fragebogenerhebung und Zentrumserfahrung erscheint dies ein Erfordernis, insbesondere, aber nicht nur bei Kindern mit früher Manifestation, d.h. VEO-IBD.

5 Zusammenfassung

Hintergrund:

Kinder mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind für die behandelnden Ärzte eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung. Je jünger die Patienten bei Krankheitsbeginn sind, desto schwieriger sind Diagnosefindung und oftmals auch Therapie. Bei Kindern konnte eine zunehmende Anzahl neu diagnostizierter, monogenetischer Immundefekte als Ursache einer CED identifiziert werden, besonders wenn die CED sich im Säuglings- oder Kleinkindalter manifestierte. Die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) startete 2004 mit einem prospektiven Langzeit-Register für CED-Patienten aus Deutschland und Österreich (CEDATA-GPGE®). Sowohl Ärzte an Kinderkliniken als auch Kollegen in kindergastroenterologischen Praxen konnten ihre Patienten melden. Für diese Arbeit sollten die Besonderheiten von CED-Patienten mit Diagnose vor dem 6. Lebensjahr (Englisch: very early onset-IBD), bzw. infantiler CED mit Diagnose vor dem 2. Lebensjahr im Vergleich mit Kindern mit späterer Manifestation herausgearbeitet werden.

Material und Methoden:

Die demographischen, anamnestischen wie klinischen Daten von 4160 Patienten mit kindlicher CED, die in CEDATA-GPGE® zwischen 2004 und 2014 von 97 klinischen Einrichtungen gemeldet wurden, bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Nach Diagnosealter wurden drei Gruppen gebildet: Gruppe 1 mit Patienten unter 6 Jahren, Gruppe 2 Patienten zwischen 6 bis <10 Jahre und Gruppe 3 Patienten von 10 bis <20 Jahre. Meldende Zentren von Kindern mit infantiler CED wurden um Beantwortung eines strukturierten Fragebogens zu Manifestation, Verlauf, immunologischer und genetischer Abklärung gebeten. Bei der Auswertung der Datensätze wurde durch Subgruppenanalysen versucht, Charakteristika einzelner Patientengruppen herauszuarbeiten und zu vergleichen.

Ergebnisse:

Bei Diagnose betrug das mittlere Alter der Gesamtkohorte (n=4160) 11,5 Jahre (Anteil Jungen 55,2%), 423 waren jünger als 6 Jahre, davon 64 unter 2 Jahren (57,4% bzw. 64,1 % Jungen), Gruppe 2 und 3 bestanden aus 816 bzw. 2921 Patienten. Die Verteilung der initialen Diagnosen war hochsignifikant verschieden mit mehr Colitis ulcerosa und unklassifizierter CED in Gruppe 1 (45,4% & 14,2%) im Vergleich zu Gruppe 2 (36,3% & 7,6%) und 3 (30,6 & 5,2%). Kinder mit VEO-IBD änderten häufiger die Diagnose im Verlauf, meist zum M. Crohn. Das mütterliche Alter bei Geburt war signifikant höher bei Kindern der Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 und 3. Kinder mit VEO-IBD wiesen bei Diagnose niedrigere Z-Werte für Körperlänge

auf und waren auch nach fünf Jahren noch tendenziell niedriger mit dem Längen- und BMI-Z-Wert im Vergleich zu Gruppe 2 und 3. Therapeutisch kamen Kortikosteroide zu langfristig zum Einsatz. Eine exklusive Ernährungstherapie wurde bei der Minderzahl der Patienten mit M. Crohn durchgeführt. Auswertbare Fragebogendaten von 40 Patienten mit infantiler CED (mediane Nachbeobachtung 8,2 Jahre) zeigten bei 25% eine positive Familienanamnese für CED, 3 hatten konsanguine Eltern. Bei elf bzw. fünf Patienten wurde initial eine allergische bzw. eine infektiöse Kolitis diagnostiziert. Ein primärer Immundefekt lag bei vier Kindern vor (zwei Kinder mit Interleukin-10-Rezeptor-Defizienz; je einmal mit XIAP-Defizienz bzw. selektiver IgA-Mangel), von denen einer in Folge eines septischen Schocks verstarb. Zwei Kinder entwickelten Lymphome, bei drei Kindern kam es zu Autoimmunerkrankungen. Bei der letzten Nachuntersuchung waren 33/40 in Remission, davon zehn ohne Medikation.

Schlussfolgerung:

Die vorliegende Arbeit basierend auf Registerdaten einer großen Zahl unselektierter pädiatrischer CED-Patienten macht deutlich, dass die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit CED in Deutschland und Österreich nicht immer den von der europäischen Dachorganisation ausgesprochenen Leitlinien entspricht, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Die immunologische Abklärung war selbst bei Kindern mit Diagnose vor dem 2. Lebensjahr unzureichend, so dass davon auszugehen ist, dass der Anteil an primären Immundefekten unter den Kindern mit infantiler oder VEO-IBD wahrscheinlich höher liegt als die von uns ermittelten 10%. Es ist wünschenswert, dass Kinder und Jugendliche mit CED zukünftig früher diagnostiziert und entsprechend den Leitlinien in Zentren mit einem multidisziplinären Team betreut werden. Die Versorgung sollte eine immunologische Basisuntersuchung bei Patienten mit VEO-IBD und gegebenenfalls genetische Untersuchungen einschließen.

6 Literaturverzeichnis

1. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Annual review of immunology. 2010;28:573-621.
2. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.
3. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflammatory bowel diseases. 2011;17(1):423-39.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996;39(5):690-7.
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, EpiCom E. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's & colitis. 2013;7(4):322-37.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
7. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. Gastroenterology. 2013;145(1):158-65 e2.
8. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2014;147(4):803-13 e7; quiz e14-5.
9. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nature genetics. 2015;47(9):979-86.
10. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491(7422):119-24.
11. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29(7):990-6.
12. Gordon H, Trier Moller F, Andersen V, Harbord M. Heritability in inflammatory bowel disease: from the first twin study to genome-wide association studies. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(6):1428-34.
13. Halme L, Turunen U, Helio T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. Scandinavian journal of gastroenterology. 2002;37(6):692-8.
14. Tsironi E, Feakins RM, Probert CS, Rampton DS, Phil D. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. The American journal of gastroenterology. 2004;99(9):1749-55.
15. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. Gut. 2006;55(4):510-8.
16. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(3):599-613.
17. de Ridder L, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, Martin-de-Carpi J, Fagerberg UL, et al. Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(2):291-300.

18. van der Have M, Mangen MJ, van der Valk ME, Smeets HM, van Bodegraven A, Dijkstra G, et al. Effect of aging on healthcare costs of inflammatory bowel disease: a glimpse into the future. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(4):637-45.
19. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-9.
20. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
21. Sands BE, Grabert S. Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. *Medicine and health, Rhode Island*. 2009;92(3):73-7.
22. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015.
23. Goyal N, Rana A, Ahlawat A, Bijjem KR, Kumar P. Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology*. 2014;22(4):219-33.
24. Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Bock J, Martinez-Naves E, et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature*. 2013;503(7475):272-6.
25. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163-76 e2.
26. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut*. 1993;34(11):1547-51.
27. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(23):3668-72.
28. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(11):1462-71.
29. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(9):2382-93.
30. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(11):1728-38.
31. Halfvarson JMDP, Jess TMD, Magnuson AB, Montgomery SMDP, Orholm MMDP, Tysk CMDP, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(10):925-33.
32. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135(1):e92-8.
33. Bernstein CN, Banerjee A, Targownik LE, Singh H, Ghia JE, Burchill C, et al. Cesarean Section Delivery Is Not a Risk Factor for Development of Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015.
34. Li Y, Tian Y, Zhu W, Gong J, Gu L, Zhang W, et al. Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(7):834-44.
35. Bruce A, Black M, Bhattacharya S. Mode of delivery and risk of inflammatory bowel disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(7):1217-26.
36. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(5):857-62.
37. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(3):421-6.

38. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*. 2015;64(7):1063-71.
39. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C, et al. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(6):1470-7.e6.
40. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(8):701-9.
41. Timm S, Svanes C, Janson C, Sigsgaard T, Johannessen A, Gislason T, et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *European journal of epidemiology*. 2014;29(6):429-37.
42. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2007;120(2):354-61.
43. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):563-73.
44. Huttenhower C, Kostic Aleksandar D, Xavier Ramnik J. Inflammatory Bowel Disease as a Model for Translating the Microbiome. *Immunity*. 2014;40(6):843-54.
45. Gevers D, Kugathasan S, Denson Lee A, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe*. 2014;15(3):382-92.
46. Helander HF, Fandriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(6):681-9.
47. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298-306.
48. Baxt LA, Xavier RJ. Role of Autophagy in the Maintenance of Intestinal Homeostasis. *Gastroenterology*. 2015;149(3):553-62.
49. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
50. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nature medicine*. 2010;16(1):90-7.
51. Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhaes JG, et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nature immunology*. 2010;11(1):55-62.
52. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(1):9-20.
53. Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*. 2008;134(5):743-56.
54. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010;42(12):1118-25.
55. McGovern DP, Jones MR, Taylor KD, Marcianti K, Yan X, Dubinsky M, et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Human molecular genetics*. 2010;19(17):3468-76.
56. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science (New York, NY)*. 2006;314(5804):1461-3.
57. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. 5.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). 2013. In: *Innere Medizin* [Internet].

Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 3. Auflage. Duale Reihe. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-62853>.

58. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA pediatrics*. 2015;169(11):1053-60.
59. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1994;19(1):7-21.
60. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-92.
61. Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, Ludvig JC, Teixeira FV, Rogler G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of Perianal Fistulizing Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015.
62. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1441-52.
63. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
64. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28.e1-5.
65. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1480-7.
66. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Farkkila MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(9):1088-96.
67. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
68. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1314-21.
69. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(8):2005-10.
70. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):35-40.
71. Levine A, Kugathasan S, Annese V, Biank V, Leshinsky-Silver E, Davidovich O, et al. Pediatric onset Crohn's colitis is characterized by genotype-dependent age-related susceptibility. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(12):1509-15.
72. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaiche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(7):639-44.
73. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(8):121-7.
74. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):378-85.
75. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(6):795-806.

76. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(10):1179-207.
77. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(10):1221-9.
78. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*. 2012;61(11):1619-35.
79. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(3):340-61.
80. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
81. D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(8):726-34.
82. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95.
83. Sandborn WJ, Loftus EV. Balancing the risks and benefits of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(6):780-2.
84. Grover Z, Lewindon P. Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(10):3069-74.
85. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group "growth relapse and outcomes with therapy" (GROWTH CD) study. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(2):278-85.
86. Turner D, Levine A, Kolho KL, Shaoul R, Ledder O. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(11):1464-70.
87. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(4):597-605.
88. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-22.
89. Kugathasan S, Cohen S. Searching for new clues in inflammatory bowel disease: tell tales from pediatric IBD natural history studies. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1038-41.
90. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-13.
91. Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, Maurage C, Mougnot JF, Schmitz J, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;43(5):603-9.
92. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(9):1050-63.
93. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007 e3.
94. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of clinical immunology*. 2015.

95. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of clinical immunology*. 2015;35(8):727-38.
96. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science (New York, NY)*. 2007;317(5838):617-9.
97. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity*. 2007;27(6):835-45.
98. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *The New England journal of medicine*. 2009;361(21):2033-45.
99. Glocker EO, Frede N, Perro M, Sebire N, Elawad M, Shah N, et al. Infant colitis--it's in the genes. *Lancet*. 2010;376(9748):1272.
100. Isaacs D, Wright VM, Shaw DG, Raafat F, Walker-Smith JA. Chronic granulomatous disease mimicking Crohn's disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1985;4(3):498-501.
101. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e622-7.
102. Okou DT, Mondal K, Faubion WA, Kobrynski LJ, Denson LA, Mulle JG, et al. Exome sequencing identifies a novel FOXP3 mutation in a 2-generation family with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(5):561-8.
103. Speckmann C, Lehmborg K, Albert MH, Damgaard RB, Fritsch M, Gyrd-Hansen M, et al. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: the spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2013;149(1):133-41.
104. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai T, Tahara Y, Sameshima N, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2012;32(1):39-49.
105. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(12):1795-805.
106. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2012;143(2):347-55.
107. NIAID. T Lymphocyte 2015 [Available from: <https://www.flickr.com/photos/niaid/16760076824/>].
108. W. M. Finding Nemo 2009 [Available from: <https://www.flickr.com/photos/sternschnuffy/3443472687/in/photolist-6fhGsK-62au2E-6Rnmwu-tBnwF-5Edvhn-7ZSkRk-rsHFdw-5PFnNv-4eX47V-u8hzdZ-duM2vn-w451W-adsriR-7nSw5A-aCBETp-ki4FL7-crhwqG-rr24MV-56GfTK-bvWamd-fJo55v-6zQDqZ-7RAp8W-5bvnXm-x3UZtg-fQ5d9-8vGcsh-7HHXSX-p6TQ3Z-iiCtYZ-9WhKfK-tsJ7y-dTovbS-5Wh6kg-7N5Zpn-dTurVQ-7Nj5ZZ-2HnTTx-4hthjK-dLhWML-5piKZm-7XCp9V-8UCTnM-98QN8X-4CYW2S-p3zgYE-w1VPtG-eh4CSQ-6vWt-8sfa5Q>].
109. (DBCLS) DCfLS. Immunoglobulin 2013 [Available from: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6e/Immunoglobulin.png>].
110. Herati R. Crystal structure of IL-10 as published in the Protein Data Bank (PDB: 2H24) 2006 [Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:IL10_Crystal_Structure.rsh.png#/media/File:IL10_Crystal_Structure.rsh.png].
111. NIAID. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Ingestion by a Neutrophil 2012 [Available from: <https://www.flickr.com/photos/niaid/6830921049/in/photolist-a2HASi-dYC4gL-dQorNR-bpCfQR-xShbL-xV5j8w-quzYM4-r9NXbm-yRSxTH-mWsnFo-9y7kCs-j4vRez-f3Pq32-rrh53Q-dQjFSx-rrfF68-8PUs8B-8bBCg9-APciT6-xShbP-7dpZvq-e85NrV-9Vy4RV-9Vy4vg-a2jbeu>].
112. Fir0002. "Fir0002/Flagstaffotos" 2005 [Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fire02.jpg>].

113. CEDATA-GPGE® [Available from: <http://www.gpge.de/frameset.htm?/cedata-gpge.html>].
114. Homepage des CEDATA-GPGE®-Registers [Available from: <https://sites.google.com/site/cedatalogin/>].
115. Wright CM, Williams AF, Elliman D, Bedford H, Birks E, Butler G, et al. Using the new UK-WHO growth charts. *BMJ*. 2010;340.
116. Cole TJ, Wright CM, Williams AF, Group RGCE. Designing the new UK-WHO growth charts to enhance assessment of growth around birth. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012;97(3):F219-22.
117. Murugan D, Albert MH, Langemeier J, Bohne J, Puchalka J, Jarvinen PM, et al. Very early onset inflammatory bowel disease associated with aberrant trafficking of IL-10R1 and cure by T cell replete haploidentical bone marrow transplantation. *Journal of clinical immunology*. 2014;34(3):331-9.
118. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995-1000.
119. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004;18(3):509-23.
120. Paul T, Birnbaum A, Pal DK, Pittman N, Ceballos C, LeLeiko NS, et al. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(7):583-6.
121. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(8):2092-8.
122. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, Lerer T, Mack D, LeLeiko N, et al. Clinical Presentation and Five-Year Therapeutic Management of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in a Large North American Cohort. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(3):527-32 e3.
123. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*. 2015.
124. Fabre A, Breton A, Coste ME, Colomb V, Dubern B, Lachaux A, et al. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/tricho-hepato-enteric syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):35-8.
125. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016.
126. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, Griffith M, Goldacre MJ. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(6):743-9.
127. Ehlin AG, Montgomery SM, Ekblom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts. *Gut*. 2003;52(8):1117-21.
128. Asperg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Fetal and perinatal risk factors for inflammatory bowel disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2006;95(8):1001-4.
129. Rigas A, Rigas B, Glassman M, Yen YY, Lan SJ, Petridou E, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Annals of epidemiology*. 1993;3(4):387-92.
130. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-35.
131. Gale EA. Maternal age and diabetes in childhood. *Bmj*. 2010;340:c623.
132. Frederiksen BN, Kroehl M, Baron A, Lamb MM, Crume TL, Sontag MK, et al. Assessing age-related etiologic heterogeneity in the onset of islet autoimmunity. *BioMed research international*. 2015;2015:708289.
133. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA pediatrics*. 2013;167(9):808-15.

134. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama*. 2003;290(13):1713-20.
135. Bevölkerungsforschung Bf. Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder (in Jahren) in europäischen Ländern, 1960 bis 2013 [Available from: http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/06/Tabellen/t_06_02_durchschnittl_alter_muetter_geburt_europ_laender_ab1960.html].
136. Bundesamt S. Geburten in Deutschland - Ausgabe 2012 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/BroschuereGeburtenDeutschland0120007129004.pdf?blob=publicationFile>].
137. Bundesamt S. Durchschnittliches Alter der Mütter bei der Geburt des Kindes (biologische Geburtenfolge) ab 2009 [
138. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(11):1268-72.
139. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mearin ML, Chong SK, et al. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUOKIDS Registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(9):2145-53.
140. Ledder O, Catto-Smith AG, Oliver MR, Alex G, Cameron DJ, Hardikar W. Clinical patterns and outcome of early-onset inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(5):562-4.
141. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85(4):308-19.
142. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(2):274-82.
143. Vihinen MK, Kolho KL, Ashorn M, Verkasalo M, Raivio T. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;159(6):693-8.
144. MSD. Fachinformation - Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Available from: <http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/remicade.pdf>].

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Globale Prävalenz der CED, erstellt mit mapchart.net, auf der Grundlage von Kaplan (22). Für die grau markierten Länder lagen keine Daten vor.	4
Abbildung 2. Lokalisation bei M. Crohn (L1 bis L4b) sowie Ausdehnung (<i>extent</i>) bei C. ulcerosa (E1 bis E4), nach (68).	13
Abbildung 3. Die möglichen Manifestationen primärer Immundefekte.	17
Abbildung 4. Darstellung von primären Immundefekten, die mit intestinaler Inflammation einhergehen können. Bildnachweise: (107-112).	18
Abbildung 5. Erstmeldebogen, Papierversion.	22
Abbildung 6. Dokumentationsbogen, Papierversion.	23
Abbildung 7. Fragebogen zur Erhebung der Daten von Patienten mit infantiler CED, Seite 1 (abgewandelt, mit freundlicher Genehmigung von Christoph Klein und Daniel Kotlarz).	29
Abbildung 8. Fragebogen zur Erhebung der Daten von Patienten mit infantiler CED, Seite 2 (abgewandelt, mit freundlicher Genehmigung von Christoph Klein und Daniel Kotlarz).	30
Abbildung 9. Fragebogen zur Erhebung der Daten von Patienten mit infantiler CED, Seite 3 (abgewandelt, mit freundlicher Genehmigung von Christoph Klein und Daniel Kotlarz).	31
Abbildung 10. Geschlechterverteilung für die VEO-Gruppe; blau: männlich; rosa: weiblich; diagalt: Alter bei Diagnose; n: Anzahl der Kinder.	33
Abbildung 11. Geschlechterverteilung für Gruppe 2; blau: männlich; rosa: weiblich; diagalt: Alter bei Diagnose; n: Anzahl der Kinder.	33
Abbildung 12. Geschlechterverteilung für Gruppe 3; blau: männlich; rosa: weiblich; diagalt: Alter bei Diagnose; n: Anzahl der Kinder.	34
Abbildung 13. Anteil der Jungen, nach Altersgruppe und initialer Diagnose. Balken oberhalb der 50%-Marke symbolisieren ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, Balken unterhalb der 50%-Marke ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts.	34
Abbildung 14. Scatterplot mit Regressionsgerade zur Darstellung des Alters der Mutter bei Geburt des Kindes (<i>mutteralt</i>), in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (<i>diagalt</i>).	35
Abbildung 15. Scatterplot mit Regressionsgerade zur Darstellung der Anzahl der Geschwister (<i>sibl</i>) in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (<i>diagalt</i>).	36
Abbildung 16. Diagnostische Latenz in Monaten, Median, nach Altersgruppe (x-Achse) und Diagnose (Farbbalken).	38
Abbildung 17. Durchgeführte Diagnostik nach Altersgruppe.	39
Abbildung 18. Symptome bei Erstdiagnose, nach Altersgruppe; EIM: extraintestinale Manifestationen.	41

Abbildung 19. Paris-Klassifikation für MC, nach Altersgruppe (Dokumentation innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose).....	42
Abbildung 20. Paris-Klassifikation für CU, nach Altersgruppe (Dokumentation innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose).....	42
Abbildung 21. Paris-Klassifikation für MC, nach Altersgruppe (Dokumentation zu jeglichem Zeitpunkt).....	43
Abbildung 22. Paris-Klassifikation für CU, nach Altersgruppe (Dokumentation zu jeglichem Zeitpunkt).....	43
Abbildung 23. Extraintestinale Manifestationen, nach Altersgruppe.....	44
Abbildung 24. Komplikationen und Operationen, Häufigkeit zu jedem Zeitpunkt, nach Altersgruppe.....	45
Abbildung 25. Komplikationen und Operationen, Häufigkeit zu jedem Zeitpunkt, nach Altersgruppe, nur MC.....	46
Abbildung 26. Kaplan-Maier-Überlebenskurve: x-Achse: Zeit in Jahren bis zum Eintreten des Ereignisses Operation; y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit ohne OP. Gruppe 1: VEO; Gruppe 2: 6-<10jährige; Gruppe 3: ≥10jährige. Nur Colitis ulcerosa.....	47
Abbildung 27. Initiale Therapie (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose), VEO-IBD, nach Diagnose. KS: Kortikosteroide. 5-ASA: Aminosalicylate. AZA: Thiopurine. EEE: exklusive enterale Ernährungstherapie. MTX: Methotrexat. IFX: Infliximab. ADA: Adalimumab. AB: Antibiotika. CyA: Cyclosporin A. Vit. D: Vitamin D. PPI: Protonenpumpeninhibitoren. Urso: Ursodeoxycholsäure.....	48
Abbildung 28. Initiale Therapie (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose), 6-<10jährige, nach Diagnose.....	49
Abbildung 29. Initiale Therapie (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose), ≥10jährige, nach Diagnose.....	49
Abbildung 30. Anteil der Kinder mit MC, die mit Aminosalicylaten behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.....	50
Abbildung 31. Anteil der Kinder mit MC, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.....	51
Abbildung 32. Anteil der Kinder mit MC, die mit Thiopurinen behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.....	51
Abbildung 33. Anteil der Kinder mit MC, die mit Methotrexat behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.....	52
Abbildung 34. Anteil der Kinder mit CU, die mit Aminosalicylaten behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.....	53
Abbildung 35. Anteil der Kinder mit CU, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.....	53

Abbildung 36. Anteil der Kinder mit CU, die mit Thiopurinen behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.	54
Abbildung 37. Anteil der Kinder mit CU, die mit Methotrexat behandelt werden, im Zeitverlauf, nach Altersgruppe.	54
Abbildung 38. Kaplan-Maier-Überlebenskurve: x-Achse: Zeit in Jahren bis zum Eintreten des Ereignisses IFX; y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit ohne IFX. Gruppe 1: VEO; Gruppe 2: 6-<10jährige; Gruppe 3: ≥10jährige.....	55
Abbildung 39. Anteil der Kinder in Remission, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.	56
Abbildung 40. Anteil der Kinder mit leichter Krankheitsaktivität, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.	57
Abbildung 41. Anteil der Kinder mit mittelgradiger Krankheitsaktivität, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.	57
Abbildung 42. Anteil der Kinder mit schwerer Krankheitsaktivität, nach Altersgruppe, über den Beobachtungszeitraum.	58
Abbildung 43. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, infantile CED, über den Zeitverlauf.	60
Abbildung 44. Boxplots Z-Werte für BMI, infantile CED, über den Zeitverlauf.	60
Abbildung 45. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, 2-<6jährige, über den Zeitverlauf.....	61
Abbildung 46. Boxplots Z-Werte für BMI, 2-<6jährige, über den Zeitverlauf.	61
Abbildung 47. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, VEO, über den Zeitverlauf.	62
Abbildung 48. Boxplots Z-Werte für BMI, VEO, über den Zeitverlauf.	62
Abbildung 49. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, 6-<10jährige, über den Zeitverlauf.....	63
Abbildung 50. Boxplots Z-Werte für BMI, 6-<10jährige, über den Zeitverlauf.	63
Abbildung 51. Boxplots Z-Werte für Körpergröße, ≥10jährige, über den Zeitverlauf.	64
Abbildung 52. Boxplots Z-Werte für BMI, ≥10jährige, über den Zeitverlauf.	64
Abbildung 53. Verteilung der endgültigen Diagnosen in unserer Kohorte der infantilen CED-Patienten, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München.....	72

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Gegenüberstellung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, nach (57).	8
Tabelle 2. Gegenüberstellung der Montreal- und Paris-Klassifikationen für Morbus Crohn, adaptiert nach (68).....	11
Tabelle 3. Gegenüberstellung der Montreal- und Paris-Klassifikationen für Colitis ulcerosa, adaptiert nach (68).....	12
Tabelle 4. Übersicht der Therapieoptionen für CED bei Kindern und Jugendlichen (76, 79)....	15
Tabelle 5. Alarmzeichen, die für einen zugrunde liegenden PID sprechen können, nach (75). .	18
Tabelle 6. Basisdemographische Daten zur Gesamtkohorte, nach Altersgruppe.....	32
Tabelle 7. Informationen zur Diagnostik, nach Altersgruppe.	37
Tabelle 8. Fachrichtung des Diagnose stellenden Arztes, nach Altersgruppe.....	40
Tabelle 9. Z-Werte für Körpergröße, Median, nach Altersgruppe und Zeitpunkt.	58
Tabelle 10. Z-Werte für BMI, Median, nach Altersgruppe und Zeitpunkt.	59
Tabelle 11. Allgemeine Daten zu den Kindern aus Gruppe 1a (Fragebogen).....	65
Tabelle 12. Daten zur Diagnostik inkl. Immunologie, Gruppe 1a (Fragebogen).....	66
Tabelle 13. Zusatzdiagnosen, Gruppe 1a (Fragebogen).....	67
Tabelle 14. Verlauf, Gruppe 1a (Fragebogen)	68
Tabelle 15. Daten zur Ernährungstherapie und Antibiotika, Gruppe 1a (Fragebogen).....	69
Tabelle 16. Angaben zur medikamentösen Therapie, Gruppe 1a (Fragebogen).....	70
Tabelle 17. Angaben zu weiteren Medikamenten, Gruppe 1a (Fragebogen).....	71
Tabelle 18. Zusammenstellung der vorherigen VEO-IBD-Kohorten bezüglich Anzahl, Geschlecht, Diagnose.....	73

9 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Christoph Klein für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Ganz besonderer Dank gilt natürlich Fr. Prof. Sibylle Koletzko, nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für die kritische Diskussion und die inspirierenden Denkanstöße, und die ständige (virtuelle) Erreichbarkeit, ungeachtet der Feiertage und Feierabende, Wochenenden und Urlaube.

Meinen besonderen Dank möchte ich Hr. Prof. Philip Bufler aussprechen – nicht nur für die hilfreiche, fachliche Diskussion, sondern auch für den regen, unkomplizierten und stets herzlichen, metathematischen Austausch.

Nicht vergessen werden sollen Fr. Claudia Wendt, Fr. Tanja Weidenhausen, Dr. Jan Delaffolie sowie Prof. K.-P. Zimmer, alle vom Gießener CEDATA-GPGE-Team, sowie Fr. Annecarin Brückner, denen ich für ihren immer währenden Support, ihr technisches Know-How und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meinen Dank schulde.

Dr. Veit Grote und Fr. Dr. Katharina Werkstetter danke ich für ihre Unterstützung bei der Erstellung der Z-Werte.

Auch möchte ich meine Verbundenheit ausdrücken gegenüber *The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust*, die durch Ihre finanzielle Förderung die Durchführung dieser Doktorarbeit unterstützten.

Meiner Familie und meinen Freunden bin ich ewig dankbar für den Rückhalt und die Aufmunterung in guten wie in schlechten und dissertationsunfreundlichen Zeiten, die Erinnerung an meine Stärken und die Besinnung auf das Wichtige im Leben.

Eidesstattliche Versicherung

Papan, Cihan

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Manifestation, Diagnostik und Langzeitverlauf von Kindern mit sehr früh beginnender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung: Auswertung des CEDATA-GPGE® Registers und einer strukturierten Nachbefragung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 04.02.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

