

**Aus dem Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
komm. Leiter: Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries**

**Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen
bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Regina Sonja Wittig

aus

München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Florian Beigel

Prof. Dr. med. Matthias Griese

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Math. Lucia Albers

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

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2018

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	2
1.1.1 Morbus Crohn	2
1.1.2 Colitis ulcerosa	2
1.1.3 Colitis indeterminata und unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung	3
1.2 Ätiologie und Pathogenese	4
1.2.1 Genetik	4
1.2.2 Immunologie	5
1.2.3 Einflussfaktoren	5
1.3 Klinisches Bild	9
1.3.1 Klinische Symptome.....	9
1.3.2 Komplikationen	12
1.3.3 Aktivitätsindizes für Kinder und Jugendliche	13
1.4 Diagnostik	13
1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	14
1.4.2 Labordiagnostik	15
1.4.3 Endoskopie und Histologie.....	16
1.4.4 Bildgebung.....	17
1.5 Therapie	18
2. Aufgabenstellung	24
3. Patienten und Methoden	27

3.1 Datenquelle und verfügbare Daten	27
3.2 Falldefinition	28
3.4 Studienpopulation.....	29
3.5 Software und statistische Analysen.....	30
3.6 Suchstrategie und Studienselektion.....	31
3.7 Ethik	31
4. Ergebnisse	32
4.1 Prävalenz von CED bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren.....	32
4.2 Inzidenz von CED bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren.....	33
4.2.1 Inzidenz Versichertenjahr 2012	33
4.2.2 Durchgeführte Koloskopien.....	36
4.2.3 Inzidenz Versichertenjahr 2009	37
4.3 Kumulative CED Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren	37
4.4 Sensitivitätsanalyse.....	38
4.5 Identifizierte Studien.....	39
5. Diskussion	43
5.1 Vergleich pädiatrische CED Inzidenz mit anderen Studien.....	43
5.2 Kumulative Inzidenz und altersspezifische Prävalenz	48
5.3 Stärken und Schwächen der Studie	50
5.4 Schlussfolgerung	52
6. Zusammenfassung	53
7. Literaturverzeichnis	56
8. Anhang	74
8.1 Abbildungsverzeichnis	79

8.2 Tabellenverzeichnis	80
8.3 Danksagung.....	82
8.4 Eidesstattliche Versicherung.....	84
8.5 Lebenslauf.....	84

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
95 %-KI	95%iges Konfidenzintervall
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	Antinukleäre zytoplasmatische Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
ATG16L1	Autophagy-related 16 like 1
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CARD15	Caspase activation and recruitment Domaine 15
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Colitis indeterminata
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (englisch Diagnosis Related Groups)
ECCO	Europäische Crohn und Colitis Organisation (englisch European Crohn's and Colitis Organisation)
EET	Exklusive enterale Ernährungstherapie
ESPGHAN	Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (englisch European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (englisch International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICPM	Modifikation der Internationalen Klassifikation der Prozeduren in der Medizin
Ig G	Immunglobuline G
IL23	Interleukin 23
MC	Morbus Crohn
MDR1	Multidrug resistance 1
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NOD2	Nucleotide Oligodimerisation Domaine 2
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Oesophago-Gastro-Duodenoskopie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pANCA	Perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
TLR 4	Toll-like-Rezeptor 4
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
U.K.	Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland (englisch United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (englisch United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch World Health Organisation)

1. Einleitung

Über chronisch entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen wurde schon im Jahr 1932 berichtet. In 1932 entsprechender Publikation über chronisch entzündliche Darmerkrankungen von Burrill B. Crohn, der Namensgeber des Morbus Crohn, war unter den 14 Patienten ein 17-jähriger Junge mit der Erkrankung (1). Neun Jahre später schilderte Burrill B. Crohn in einer wissenschaftlichen Publikation zwei von Morbus Crohn betroffene Jungen, welche unter einer Wachstumsstörung und einer Entwicklungsverzögerung litten (2). In epidemiologischen Studien konnte ein Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen international nachgewiesen und seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine Zunahme der Inzidenzen beobachtet werden (3, 4).

In 15 – 25 % betreffen die Erkrankungen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Kinder und Jugendliche in den ersten zwei Lebensdekaden (5-9). Während sich die Erkrankung in einigen Abschnitten ähnlich wie bei Erwachsenen darstellt, sind grundlegende Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen, die mitunter durch die ablaufende physische und psychische Entwicklung hervorgerufen werden, zu beachten. In dieser sensiblen Lebensphase haben diese Erkrankungen einen starken Einfluss auf ebendiese physische und psychische Entwicklung, sind aber zudem durch ihren chronischen Charakter ein lebenslanger Begleiter der Patienten. Gerade bei Kindern und Jugendlichen ist dies ein sehr langer Zeitraum. Umso wichtiger ist die weitere wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Erkrankung zum Wohle dieser Patienten, um Folgeschäden zu minimieren.

1.1 Definition von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind idiopathische, immunvermittelte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt. Es handelt sich dabei um chronische Krankheiten, die schubweise rezidivierend verlaufen. Zu den häufigsten und definierten Formen gehören der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) (10). Kann sich diagnostisch nicht spezifisch auf eine Form festgelegt werden spricht man von Colitis indeterminata (CI).

1.1.1 Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine Erkrankung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt von oral bis anal befallen kann. Es handelt sich um eine diskontinuierliche, transmurale Entzündung aller Wandschichten. Charakteristisch ist das terminale Ileum befallen, etwa die Hälfte der Patienten haben einen Dünn- und Dickdarmbefall. Isoliert ist am häufigsten der Dünndarm betroffen, und hier besonders das terminale Ileum, weniger häufig ist eine isolierte Kolitis. Das Rektum bleibt meist ausgespart (11).

Pädiatrische Patienten leiden im Gegensatz zu Erwachsenen zu einem größeren Anteil an einer Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes (Mundraum, Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm), diese wurde bei 48-76 % der pädiatrischen Patienten bei Diagnose beschrieben (12-15). Von einem isolierten Dickdarmbefall sind überwiegend sehr junge (0 bis 6 Jahre) und ältere (> 60 Jahre) Patienten betroffen, während ältere Kinder (> 10 Jahre) und Erwachsenen öfter an einem ileokolischen Befall leiden (15).

1.1.2 Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine Erkrankung der mukosalen Schleimhaut des Kolons und verläuft kontinuierlich ununterbrochen vom Rektum beginnend nach oral. Dabei kann das ganze Kolon (Pankolitis) oder nur Teile davon betroffen sein. Die Entzündung erfasst nicht alle Schichten der Schleimhaut, sondern beschränkt sich

auf die Mukosa und oberflächlich Submukosa. Bei einem Befall der letzten 1-2 cm des distalen terminalen Ileums, spricht man von einer Backwash-Ileitis (11).

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten ist der Befall bei Diagnosestellung bei pädiatrischen Patienten viel ausgedehnter. Meist findet sich bei Erwachsenen bei Erstmanifestation eine distale oder Linksseitenkolitis, dagegen leiden Kinder bei Diagnose häufig bereits unter einer ausgedehnten Kolitis oder Pankolitis (12, 13, 15-18). Eine makroskopische Aussparung des Rektums kann bei Kindern und Jugendlichen vorkommen und wurde von Levine et al. bei 5 % der pädiatrischen Patienten beschrieben (15, 19).

1.1.3 Colitis indeterminata und unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung

Im Jahre 1978 etablierte die Pathologin Ashley Preece, basierend auf den Gewebeproben nach Kolektomie, den Begriff der Colitis indeterminata. Eine eindeutige Zuordnung bei sicherer Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, war aufgrund von histologischen Überschneidungen zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nicht möglich (20).

Im Laufe der Jahre wurde der Begriff auf Patienten mit Kolonbefall mit uneindeutiger Zuordnung durch Histologie und anderer Diagnostik ausgeweitet. 2005 empfahl die Montreal-Arbeitsgruppe die Diagnose der Colitis indeterminata für Patienten nach erfolgter Kolektomie, ohne eindeutige Darstellung in der kompletten Diagnostik und Histologie, vorzubehalten (21). Bei Patienten mit nachgewiesener CED mit auf das Kolon beschränkter Ausbreitung und ohne histologisch und diagnostisch eindeutiger Darstellung eines Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, sollte die Diagnose einer unklassifizierten, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED-u, inflammatory bowel disease, type unclassified) gestellt werden (21).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bleibt weitgehend ungeklärt. Angenommen wird eine multifaktorielle Genese aus genetischen, immunologischen und umweltbedingten Einflüssen (15).

1.2.1 Genetik

Eine genetische Komponente chronisch entzündlicher Darmerkrankungen legt eine 10 bis 20%ige positive Familienanamnese bei CED-Patienten nahe. In Studien konnte ein erhöhtes CED-Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten bis dritten Grades und im Besonderen für Geschwister, nachgewiesen werden (22, 23). In Zwillingsstudien lag das Risiko für monozygote Zwillinge an MC zu erkranken bei 36 % und hinsichtlich CU bei 16 %. Im Gegensatz dazu wiesen dizygote Zwillinge ein Risiko von nur 4 % für beide Erkrankungen auf (24).

Im Rahmen von molekulargenetischen Linkage-Analysen an CED-Familien und genomweiten Assoziationsstudien konnten 163 unabhängige Loci für chronisch entzündliche Darmerkrankungen entdeckt werden (15). Die genetische Forschung fokussiert sich dabei bei Morbus Crohn auf Störungen der Lyse von intrazellulären Bakterien, Autophagie und angeborene Immunabwehr, während bei Colitis ulcerosa die Barrierefunktion des intestinalen Epitheliums im Mittelpunkt steht (15).

Mutationen des auf Chromosom 16 in der Region des Locus IBD1 (inflammatory bowel disease 1) lokalisierten Gen NOD2/CARD15 (nucleotide oligodimerisation domain 2/caspase activation and recruitment domain 15) sind spezifisch für Morbus Crohn und assoziiert mit einem frühen Erkrankungsalter, ilealem Befall, strikturierendem sowie fistulierendem Verhalten und der Notwendigkeit für intestinale Resektionen (7, 15, 21). Weitere für Morbus Crohn assoziierte Gene sind das Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) Gen, Autophagy-related 16 like 1 (ATG16L1) Gen und Interleukin 23 (IL23) Rezeptor-Gen, wobei sich Mutationen

des IL23-Rezeptors als protektiver Faktor für Morbus Crohn herausgestellt haben (15, 25, 26). Für Colitis ulcerosa assoziiert ist das MDR1 (multidrug resistance 1) Gen (26).

1.2.2 Immunologie

Die Entzündung der Darmschleimhaut entsteht durch eine inadäquate und anhaltende Aktivierung des intestinalen angeborenen und erworbenen Immunsystems. Die pathologische Aktivierung könnte das Ergebnis eines Mangels an Suppressorzellen, einem Übergewicht von T-Zellen, oder einer Kombination aus beiden sein (7).

Eine gestörte Barrierefunktion des Mukosaepithels, durch zum Beispiel einem Mangel an Defensinen und Tight Junctions, kann bei CED-Patienten zu einem intra- und extrazellulären Eindringen von Bakterien in die Darmschleimhaut führen. Diese und andere Antigenstrukturen aktivieren das angeborene und erworbene Immunsystem. Durch das Ungleichgewicht zugunsten der entzündungsfördernden intestinalen Immunabwehr, mit pathologisch gesteigerter T-Zell-Reaktion, kommt es zu einer chronischen Aufrechterhaltung der Entzündung. Beim Morbus Crohn dominiert der Th1-Lymphozyt, während bei Colitis ulcerosa der Th2-Lymphozyt vermehrt vertreten ist (7). Die Zytokine des Th1-Lymphozyten stimulieren Makrophagen, welche daraufhin den wirksamen Entzündungsmediator Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) produzieren und sezernieren. (10)

1.2.3 Einflussfaktoren

Für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden verschiedene Einflussfaktoren im Erwachsenenalter ermittelt und in Meta-Analysen bestätigt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Meta-Analysen: Umwelteinflüsse für Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa im Erwachsenenalter. (27-33)

EINFLUSSFAKTOR	MORBUS CROHN	COLITIS ULCEROSA
RAUCHEN		
AKTIV-RAUCHER	Risikofaktor	Protektiv
EX-RAUCHER	Risikofaktor	Risikofaktor
NICHT-RAUCHER	Protektiv	Risikofaktor
PASSIV-RAUCHER: KINDHEIT	Kein Einfluss	Kein Einfluss
PASSIV-RAUCHER: PERINATAL	Kein Einfluss	Kein Einfluss
APPENDEKTOMIE	Risikofaktor	Protektiv
ORALE KONTRAZEPTION	Risikofaktor	Risikofaktor
GESTILLT	Protektiv	Protektiv

Metaanalytisch konnte zwischen der Rauchexposition und CED eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben werden. Eine ähnliche Beziehung wurde auch bei passiver Rauchexposition gefunden. In der Metaanalyse konnte jedoch keine Assoziation zwischen der passiven Rauchexposition im Kindesalter und CED gezeigt werden (27). Eine Studie zeigte, dass Erwachsene die während ihrer Kindheit Zuhause Zigarettenrauch ausgesetzt waren, nur halb so oft an Colitis ulcerosa erkrankten. In dieser Studie war der protektive Effekt des Passivrauchens vergleichbar mit dem des Aktivrauchens (34). In einer anderen Studie war Rauchexposition bei Geburt signifikant assoziiert mit der Erkrankung beider Formen, MC und CU (35).

Eine Meta-Analyse demonstrierte die Risikoreduktion der Erkrankungen an Colitis ulcerosa nach stattgefundener Appendektomie. Diese negative Assoziation zeigte sich ausgeprägter bei pädiatrischer CU (29). Für Morbus Crohn zeigte eine Meta-Analyse ein erhöhtes Risiko nach erfolgter Appendektomie, jedoch nur in den ersten 5 Jahren nach Appendektomie. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsbeginn von Morbus Crohn und diagnostischer Appendektomie ohne vorliegender Appendizitis könnte bestehen (30).

Orale Kontrazeption wurde in einer Meta-Analyse von 2008 als Risikofaktor für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beschrieben. Dabei stieg das Risiko an

Morbus Crohn zu erkranken mit der Dauer der Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Durch Absetzen der oralen Kontrazeptiva kam es zur Aufhebung des Effektes (31).

Obwohl ein Einfluss verschiedener Ernährungsbestandteile in zahlreichen Studien untersucht wurde, konnte bislang kein größerer Konsens gefunden werden (36). Die bisher stärkste Assoziation konnte zwischen erhöhtem Zuckerkonsum und Auftreten einer CED, besonders MC, beobachtet werden (36). Bei einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie konnte Baron et al. keine spezifischen Ernährungsbestandteile als Risikofaktoren für die Erkrankung von Kindern an CED identifizieren (37).

Einzelne Studien befassen sich mit der Untersuchung von spezifischen Einflussfaktoren für die Entwicklung von CED bei Kindern und Jugendlichen. Die Studien gelangten dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 2).

1. Einleitung

Tabelle 2: Mögliche Einflussfaktoren auf pädiatrische CED. Die in den Studien untersuchten Faktoren zeigten teils unterschiedliche Einflüsse auf pädiatrische, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und sind hier nach Ergebnis aufgeführt.

EINFLUSSFAKTOR	PÄDIATRISCHER MC	PÄDIATRISCHE CU
Appendektomie	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (38) – Vor dem Alter von 10 Jahren (39) – Risikofaktor (37) 	<ul style="list-style-type: none"> – Protektiv (37, 38, 40)
Bacillus Calmette-Guérin-Impfung	<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (37) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37)
Ekzem	<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (37, 38, 41) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37)
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37, 41) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37, 41)
Gemeinsames Schlafzimmer mit einem Familienmitglied		<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (37)
Haustiere im Haushalt	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37, 38) – Risikofaktor (42) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37, 38)
Krankheiten während der Kindheit	<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor – Episoden von Diarrhoen (43) – Pneumonie vor dem Alter von 5 Jahren (44) 	
Maternale Erkrankungen während der Schwangerschaft		<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (37)
Niedriger sozialökonomischer Status	<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (45) 	<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (45)
Passivrauchen in der Kindheit	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37, 38) – Risikofaktor (35, 46) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (37, 38, 46) – Protektiv (34) – Risikofaktor (35)
Regelmäßiger Schwimmbadbesuch	<ul style="list-style-type: none"> – Risikofaktor (38) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (38)
Stillen	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (41) – Protektiv (43) – Risikofaktor (37, 47) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kein Einfluss (41) – Risikofaktor (47)
Trinken von Leitungswasser	<ul style="list-style-type: none"> – Protektiv (37) 	<ul style="list-style-type: none"> – Keinen Einfluss (37)

1.3 Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik der CED ist vielgestaltig. Dabei können intestinale und/oder extraintestinalen Manifestationen auftreten. Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation, Verhaltensweise und Schweregrades der Erkrankungen können die Symptome bei Erwachsenen und Kindern sowie zwischen den Erkrankungen deutlich variieren (15, 48). Bei Kindern und Jugendlichen sind diese zu Beginn oft uncharakteristisch und vieldeutig und können daher eine Diagnose verzögern oder mit unspezifischen und funktionellen Beschwerden verwechselt werden (49-51).

1.3.1 Klinische Symptome

Zu den Hauptsymptomen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, auch bei Kindern und Jugendlichen, zählen Bauchschmerzen und Diarrhoen. Charakteristisch für Colitis ulcerosa ist dabei rektaler Blut- und Schleimabgang. Bauchschmerzen können im ganzen Abdomen auftreten, befinden sich aber aufgrund der typischen Erkrankungslokalisation bei Morbus Crohn bevorzugt im rechten mittleren Quadranten und bei Colitis ulcerosa im unteren Abdomen. Bei Colitis ulcerosa treten die Schmerzen zum Teil krampfartig als Tenesmen - vor, während und nach der Defäkation - auf. Weitere mögliche intestinale Symptome sind Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismen, Obstipation (52) und schnelles Sättigungsgefühl (10, 14, 53).

Einen Überblick über die Häufigkeit der Symptome bei Kindern und Jugendlichen gibt Abbildung 1.

1. Einleitung

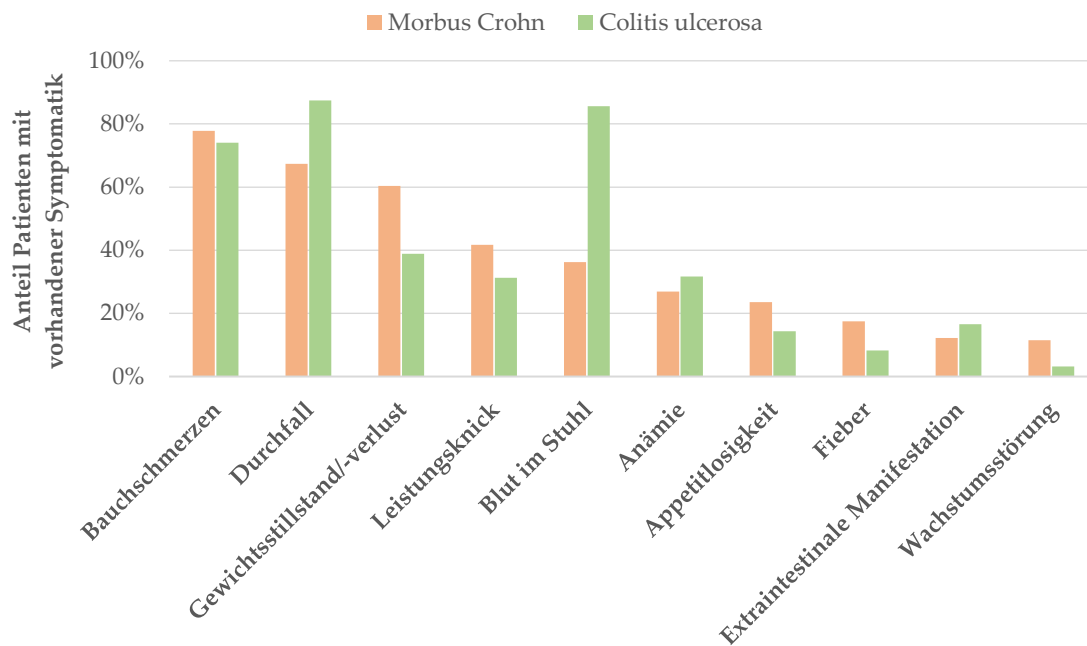


Abbildung 1: Klinische Symptomatik vor oder bei CED-Diagnose von 894 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aus Deutschland (54).

Extraintestinale Manifestationen können bei allen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten und der intestinalen Symptomatik vorausgehen. Sie treten bei Kindern und Jugendlichen häufiger als im Erwachsenenalter auf (15, 48). Pädiatrische MC-Patienten leiden öfter unter extraintestinalen Manifestationen als pädiatrische CU-Patienten (40 % vs. 24 %) (10). Eine Übersicht über mögliche extraintestinale Manifestationen gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Extraintestinale Manifestationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (10, 14)

ALLGEMEIN	Fieber Leistungsknick, Abgeschlagenheit Gewichtsverlust/-stillstand Wachstumsstörung/-verzögerung Entwicklungsverzögerung
AUGE	Episkleritis Konjunktivitis Uveitis Iritis
BLUT	Anämie Thrombozytose Vitamin B12 Mangel
GELLENKE	Arthropathie Arthritis Ankylosierende Spondylitis Sakroiliitis
HAUT	Erythema nodosum Pyoderma gangraenosum Perianale Läsionen
KNOCHEN	Osteoporose
LEBER UND GALLEN- WEGE	Hepatitis Cholelithiasis Primär sklerosierende Cholangitis Autoimmun sklerosierende Cholangitis (Overlap-Syndrom)
LUNGE	Pulmonale Vasculitis Fibrosierende Alveolitis
MUND	Cheilitis granulomatosa Aphthöse Stomatitis Gingivitis
NIEREN	Nephrolithiasis (Oxalat-, Urat- oder Phosphatsteine) Obstruktive Hydronephrose Intestinal-urogenitale Fisteln Urogenitale Infektion Amyloidose
PANKREAS	Pankreatitis
VASKULÄR	Vaskulitis Thromboembolische Ereignisse

Kinder und Jugendlichen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa leiden oftmals an Wachstumsverzögerungen und verspätetem Beginn der Pubertät (52, 55). Bei pädiatrischen MC-Patienten sind Wachstumsstörungen stärker ausgeprägt und mit 10 bis 30 % die häufigste extraintestinale Manifestation (51). Zur Ausprägung kommt dies besonders bei jejunaler Beteiligung durch die hervorgerufene Malabsorption (11, 16, 56). Unspezifische Symptome, vor allem bei isolierter Dünndarmbeteiligung, können zu einer verspäteten Diagnose und dadurch verzögerter Therapie zu einem dauerhaften Längendefizit führen (14, 16, 55, 57).

Zu den häufigen extraintestinalen Manifestationen bei Kindern gehören Arthritiden - diese treten bei circa 7 bis 25 % der pädiatrischen CED-Patienten auf (50, 58, 59). Hautbeteiligungen manifestierten sich bei Morbus Crohn bevorzugt als Erythema nodosum und als Pyoderma gangraenosum bei Colitis ulcerosa. Orofaziale Beteiligungen, wie die aphöse Stomatitis, Gingivitis und Cheilitis sowie die perianale Krankheit, treten zumeist bei Morbus Crohn auf (52). Die primär sklerosierende Cholangitis tritt gehäuft in Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf, dabei vor allem bei Colitis ulcerosa (59).

1.3.2 Komplikationen

Bei schwerer Entzündung bei Colitis ulcerosa kann es zu massiven Blutungen der Schleimhaut kommen. Bei fulminantem Krankheitsverlauf kommt es durch die Inflammation der exulzerierten Mukosa zu einer gestörten Darmmotilität mit folgender Dilatation zu einem toxischen Megakolon mit Gefahr einer Perforation (9, 11).

Das maligne Entartungsrisiko ist bei lange bestehender Pankolitis erhöht, Dauer und Ausdehnung der Erkrankung steigern dieses Risiko deutlich. Dies trifft nicht nur auf Colitis ulcerosa zu, sondern auch auf Morbus Crohn, bei langer Erkrankungsdauer mit Kolonbefall (9, 11, 60).

Kolitis-assoziierte Krebserkrankungen können zudem bei CED-Patienten schon vor dem 18. Lebensjahr auftreten (51). Besonders bei Kindern und Jugendlichen

ist daher auf frühzeitige und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zu achten (61).

Zu den Komplikationen des Morbus Crohn zählen Fisteln und Abszesse. Diese entstehen durch die transmurale Entzündung und serosale Adhäsion der Darmwand. Durch den Entzündungsprozess können sich Stenosen und Strikturen bilden, die je nach Ausprägung zu Übelkeit, Obstipation, (Sub-)Ileussympptomatik und selten zur Perforation führen können (9-11).

1.3.3 Aktivitätsindizes für Kinder und Jugendliche

Zur objektiven Bestimmung der Krankheitsaktivität und therapeutischen Einteilung wurden für Kinder und Jugendlichen anhand der adulten Aktivitätsindizes der Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PDCAI) und Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) entwickelt (siehe Anhang Tabelle 1 und 2). Dabei werden die Symptome der vergangenen Tage, wie Bauchschmerzen, Stuhlgang, Allgemeinzustand und Laborparameter, mittels ihrer Schwere mit Punkten beurteilt.

Anhand der Auswertung des PDCAI nach Hyams kann die Krankheitsaktivität des Morbus Crohn in drei Stadien eingeteilt werden - inaktiv (Remission), milde sowie moderate bis schwere Aktivität (62, 63). Der PUCAI nach Turner unterteilt die Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa in zwei Stadien, Remission und schwerer Schub (64, 65).

1.4 Diagnostik

Pädiatrische Leitlinien zur Diagnostik der CED wurden durch die Arbeitsgruppen der europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN, englisch European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) und der europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO, englisch European Crohn's and Colitis Organisation) erarbeitet (66-69).

Kinder mit Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung sollten unbedingt zu einem pädiatrischen Gastroenterologen überwiesen werden, welcher die weiterführende Diagnostik und Behandlung vornimmt (68, 69).

1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung sollte eine ausführliche Anamnese erfolgen. Diese sollte die detaillierte Stuhl-Anamnese (Stuhlhäufigkeit, -konsistenz, Blut-, Eiter und Schleimbeimengungen, nächtlicher Stuhlgang, Drangsymptomatik) sowie die Charakterisierung der Bauchschmerzen (Dauer, Häufigkeit, Intensität, Qualität, Lokalisation, Veränderungen und Auftreten bei Nahrungsaufnahme und Stuhlgang) umfassen. Des Weiteren sollten Symptome möglicher extraintestinaler Manifestationen erfragt werden. Von Bedeutung sind zudem der Symptombeginn, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Fieber, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamente-, Reise- und Ernährungsanamnese, Darminfektionen, Tabakkonsum, CED-Familienanamnese und stattgefundenen Appendektomie. Besonders wichtig ist es bei Kindern nach einem Wachstumsstillstand bzw. -verzögerung zu fragen.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte ein vollständiger Status des Kindes erhoben werden. Festzuhalten sind dabei besonders Körpergewicht und -größe nach Perzentilen und das Pubertätsstadium nach Tanner. Damit kann eine Wachstumsverzögerung festgestellt und die Entwicklung kontrolliert werden. Durch abdominelle Palpation können Schmerzlokalisationen, Abwehrspannungen und Resistenzen erkannt werden. Resistenzen entstehen durch die entzündlich verdickten Darmwände und sind bei Morbus Crohn als mögliches Konglomerat im rechten Unterbauch zu finden. Ein Schwerpunkt sollte auf der Inspektion von Haut, Schleimhäuten (Aphthöse Stomatitis, Gingivitis) und der Anogenitalregion (Marisken, Fissuren, Fisteln) mit digital rektaler Untersuchung liegen.

Abschnitt: (10, 67, 69-72)

1.4.2 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sollte sich aus Blut- und Stuhldiagnostik zusammensetzen. Zur Beurteilung von akuten und chronischen Entzündungszeichen eignen sich die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), Albuminspiegel, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das Differenzialblutbild (Anämie, Leukozytose, Thrombozytose). Die Bestimmung von Leberwerten (Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, und γ -Glutamyltransferase [GGT]), Nierenwerten (Kreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) und Pankreaswerten (Amylase, Lipase) ist ebenfalls wichtig, da diese durch die Krankheitsaktivität verändert oder die Organe durch extraintestinale Manifestationen betroffen sein können. *Absatz:* (10, 53, 68-70, 72)

Stuhlkulturen sollten Dün- und Dickdarminfektionen durch Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter, Escherichia coli 0157 und Clostridium difficile ausschließen. Zudem sollte der Stuhl auf okkultes Blut, Clostridium difficile Toxine A und B und Parasiten (Giardia lamblia und Entamoeba histolytica) untersucht werden. Eine weiterführende Diagnostik kann bei vorhandener Reiseanamnese angedacht werden. Mithilfe der fäkalen Entzündungsparameter (Calprotectin, Laktoferrin) kann mit hohen Vorhersagewerten zwischen einer unspezifischen entzündlichen oder einer nichtentzündlichen Genese der Symptomatik unterschieden werden. Besser eignen sich die Parameter aber zur Überwachung der Krankheitsaktivität. *Absatz:* (10, 66-70, 72-75)

Zur Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn bei atypischer Präsentation kann die Bestimmung von serologischen Markern wie Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörpern (ASCA) und perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörpern (pANCA) nützlich sein. ASCA sind mit Morbus Crohn assoziiert und pANCA mit Colitis ulcerosa (53, 68-71, 76).

1.4.3 Endoskopie und Histologie

Essentiell für die Diagnostik einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ist die Endoskopie des Gastrointestinaltraktes mit Probenentnahme. Unbedingt erforderlich ist die Koloskopie mit Ileoskopie (Intubation des terminalen Ileums) mit multiplen Biopsien gesunder und entzündlicher Schleimhaut von allen Segmenten des unteren Gastrointestinaltraktes.

Zusätzlich wird allen pädiatrischen Patienten eine Oesophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) ebenfalls mit Biopsien empfohlen, da eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes bei Morbus Crohn sowie Colitits ulcerosa gehäuft vorkommt (77, 78).

Bei Kindern sollten diese Untersuchungen unter Vollnarkose oder tiefer Sedierung durchgeführt werden. Dies ermöglicht zugleich eine Durchführung beider Untersuchungen in einer Sitzung.

Typisch endoskopische Veränderungen bei Morbus Crohn sind der segmentale diskontinuierliche Befall („skip lesions“) abwechselnd mit gesunder unveränderter Darmschleimhaut, sowie aphthoide Läsionen, scharf begrenzte Ulzerationen (snail trails = Schneckenspuren), Strikturen bzw. Stenosen und kleinste hämorrhagische Läsionen (pin-point-lesions). Das charakteristische Pflastersteinrelief (sobble-stone-pattern) entsteht durch das reaktive anschwellen der gesunden Schleimhaut in direkter Umgebung von longitudinalen und vertikalen Ulcera.

Das mikroskopische Bild des Morbus Crohn beinhaltet die transmurale Entzündung der Schleimwand mit fokalen Kryptenabszessen, abwechselnd mit normaler Mukosa. Epitheloidzellgranulome und mehrkernige Riesenzellen sind charakteristisch, aber nicht pathognomonisch für die Erkrankung.

Die Colitis ulcerosa stellt sich im Frühstadium endoskopisch mit flächiger Rötung der Schleimhaut und Verlust der Gefäßzeichnung dar. Es herrscht eine er-

höhte Vulnerabilität mit Kontaktblutungen. Im weiteren Verlauf finden sich unscharf begrenzte Ulzera und Pseudopolypen, welche durch die Schleimhautregeneration entstehen. Nach langjährigem Verlauf atrophiert die Schleimhaut, und dies führt zu einem Verlust des Faltenreliefs und der Haustrierung - dadurch entsteht das sogenannte Fahrradschlauchphänomen.

Histologisch bleibt der Entzündungsprozess bei Colitis ulcerosa auf die Mukosa und oberflächliche Submukosa beschränkt. Es zeigt sich eine gestörte Kryptenarchitektur mit reduzierter Anzahl und eitrig Kryptenabszesse durch Granulozyteninfiltrationen. Im Spätstadium kommt es zur Schleimhautatrophie mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer Epithelzell dysplasie.

Abschnitt: (10, 11, 53, 66-71, 79).

1.4.4 Bildgebung

Mithilfe von abdomineller Sonographie können Wandverdickungen, die Durchblutung im terminalen Ileum und linksseitigen Kolon, freie Flüssigkeit, Fisteln und Abszesse detektiert werden. Der Aussagewert ist jedoch Untersucher-abhängig.

Zur genauen Beurteilung der Dünndarmbeteiligung im Hinblick auf Ausprägung und Verteilung, sowie zur Detektion von extraluminalen Komplikationen wie Fistel und Abszessen, eignet sich die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Computertomographie (CT). Dabei kann eine Enterographie mit oralem oder intravenösem Kontrastmittel sowie ein Enteroklysma durchgeführt werden.

Bei Kindern wird die Bildgebung mittels MRT ohne Röntgen- und ionisierende Strahlung bevorzugt. Bei Diagnosestellung empfiehlt die ESPGHAN die bildgebende Dünndarmdarstellung bei allen pädiatrischen Patienten. Dies kann aber bei typischer endoskopischer und histologischer Darstellung einer Colitis ulcerosa rückgestellt werden. Eine Bildgebung ist jedoch besonders wichtig bei

suspektem Morbus Crohn, bei Versagen der endoskopischen Darstellung des Ileums, bei Patienten mit angenommener Colitis ulcerosa und atypischer Präsentation und bei Patienten mit einer CED-u.

Die Videokapselendoskopie eignet sich zur visuellen Beurteilung der gesamten Dünndarmschleimhaut mit höherer Sensitivität zur Detektion von entzündlichen Schleimhautläsionen als MRT und CT. Vor der Untersuchung müssen jedoch Stenosen im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden, da die Kapsel dort stecken bleiben könnte.

Abschnitt: (10, 11, 67-70)

1.5 Therapie

Die Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist von der Krankheitsaktivität, -ausbreitung, bestehenden Symptomen und möglichen Komplikationen abhängig und sollte bei Kindern durch einen erfahrenen Kindergastroenterologen erfolgen. Zum Einsatz kommen dabei die medikamentöse, chirurgische und nutritive Therapie. Ziel ist die Remissionsinduktion mit folgender Remissionserhaltung, Linderung der Symptome, Verbesserung der Lebensqualität und Minimierung von medikamentösen Nebenwirkungen. Bei Kindern steht zudem eine altersentsprechende Entwicklung mit Gewichts- und Größennormalisierung im Mittelpunkt (80, 81). Dabei sollte auch die psychische Belastung für Patient und Familie berücksichtigt und bei Bedarf psychologisch betreut werden (66, 72). Die Therapie bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich erheblich von der adulten - zum einen in der Therapieintensität und zum anderen aufgrund der Medikamentenzulassungen (51). Zum Einsatz bei Kindern kommen in Tabelle 4 aufgelistete Medikamente (einzeln oder als Kombinationen).

Tabelle 4: Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern (66, 81)

WIRKSTOFFGRUPPE	WIRKSTOFF
5-AMINOSALICYLSÄURE (5-ASA)	Mesalazin Sulfasalazin
ANTIBIOTIKA	Azithromycin Ciprofloxacin Metronidazol Rifaximin
IMMUNSUPPRESSIVA	6-Mercaptopurin (6-MP) Azathioprin Ciclosporin A Methotrexat (MTX) Tacrolimus Thalidomid
KORTIKOSTEROIDE	Budesonid Prednisolon Methylprednisolon
TNFα-ANTIKÖRPER (BIOLOGICALS)	Infliximab Adalimumab

Die exklusiv enterale Ernährungstherapie (EET) ist bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn aller Schweregrade die Therapie der ersten Wahl zur Remissionsinduktion. Diese Trink- oder Sondennahrung erfolgt als Elementar- oder Polymerdiät entsprechend 120-150 % der empfohlenen täglichen Energiezufuhr (51). Zusätzlich erlaubt sind nur Wasser, Tee sowie zuckerfreie Kaugummi (82). Zur besseren Akzeptanz sollte die Formulanahrung oral verabreicht werden. Eine Darreichung über eine nasogastrale oder perkutane Sonde ist möglich. Ein weiterer Vorteil der EET bei Kindern und Jugendlichen ist ein verbesserter Ernährungszustand (Energie-/Nährstoffversorgung), mit positiver Auswirkung auf das Wachstum und die pubertäre Entwicklung, und ohne die toxischen Nebenwirkungen einer Kortikosteroidtherapie.

5-Aminosalicylsäure-Derivate werden zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei pädiatrischer Colitits ulcerosa verwendet. Eine orale und rektale Applikation ist möglich, eine Kombination zur Effektivitätssteigerung wird bei vorhandener Toleranz empfohlen. Bei assoziierter Arthropathie sollte Sulfasalazin als Wirkstoff bevorzugt werden.

Kortikosteroide kommen bei Therapieversagen der Remissionsinduktion bei MC und CU oder Ablehnung der Therapie durch Patient oder Eltern zur Anwendung. Zur Remissionserhaltung sollten Kortikosteroide nicht eingesetzt werden. Die Anwendung kann oral, rektal (topisch) oder intravenös erfolgen. Aufgrund des hohen First-Pass-Effektes von Budesonid und der damit verbundenen geringen systemischen Wirkung sollte Budesonid per os bei milder bis moderater Aktivität und ileozäkalem Befall bevorzugt werden. Die Behandlung sollte hinsichtlich des breiten und besonders für Kinder und Jugendliche belastenden Nebenwirkungsprofils so kurz wie möglich, jedoch so lang wie nötig, gehalten werden. Zu den Nebenwirkungen gehören unter anderem Akne, cushingoide Fazies, Striae, stammbetonte Gewichtszunahme (Stammfettsucht), Wassereinlagerungen, Störung der Sexualhormonfunktion, Osteoporose, Katarakt, Wachstumsstörungen, dysphorische Verstimmungen, Hyperglykämie und arterielle Hypertonie. Um einen Kortikosteroidmangel durch tertiäre (iatrogene) Nierennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden, sollten Kortikosteroide nach längerer Gabe ausgeschlichen werden.

Vor Einsatz von Immunsuppressiva sollte der Impfstatus des Patienten erfasst und möglichst aufgefrischt werden. Lebendimpfungen sind während einer immunsuppressiven Therapie kontraindiziert.

Aufgrund des späten Wirkungseintrittes der Purinanaloga (Azathioprin, 6-MC) von 8–16 Wochen sind diese einzeln nicht zur Remissionsinduktion geeignet, können aber bei Therapieversagen in Kombination mit 5-Aminosalicylsäure-Derivaten oder Kortikosteroiden eingesetzt werden. Purinanaloga werden bei

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zur Remissionserhaltung verwendet. Eine Behandlung mit Purinanaloga sollte aufgrund der hohen Rezidivrate über Jahre fortgesetzt werden. Vor Behandlungsbeginn sollte entweder der Genotyp oder die Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) festgestellt werden, da bei vererbter geringer oder fehlender TPMT-Aktivität ein erhöhtes Risiko für eine schwere, induzierte Knochenmarktoxizität besteht. Bei geringer TPMT-Aktivität ist eine Dosisreduktion notwendig, und bei fehlender TPMT-Aktivität sind Purinanaloga kontraindiziert.

Ciclosporine (Ciclosporin A, Tacrolimus) werden bei akut schwerer Colitis ulcerosa verwendet und können, da der Wirkeintritt schneller als bei Purinanaloga erfolgt, eine Kolektomie vermeiden. Nach der Überbrückungszeit sollten Ciclosporine nach 4 Monaten auf Purinanaloga umgestellt werden.

Die Behandlung mit Methotrexat erfolgt bei der Erhaltungstherapie von Morbus Crohn bei Anwesenheit von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Zur besseren Verträglichkeit sollte eine Substitution von Folsäure (täglich oder 3 Tage nach MTX-Gabe) erfolgen. Eine mögliche Hepatotoxizität wird mittels ALAT und ASAT kontrolliert. Bei auftretender Übelkeit kann eine Stunde vor MTX-Gabe Ondansetron zur Reduktion verabreicht werden.

Vor Therapiebeginn mit TNF α -Antikörpern sollte ein Tuberkulose-Screening erfolgen, da es unter der Behandlung zur Exacerbation einer latenten Tuberkulose kommen kann. Zur Anwendung kommen TNF α -Antikörper bei Therapieversagen in der Induktions- und Erhaltungstherapie, bei perianalen Fisteln und bei schweren extraintestinalen Manifestationen.

Ein Therapieschema für pädiatrische CED nach Empfehlung der ESPGHAN/ECCO ist in Tabelle 5 zusammengestellt.

Im weiteren Verlauf sollte, je nach Schwere der Erkrankung, mindestens alle drei Monate eine Kontrolluntersuchung bei einem Kindergastroenterologen erfolgen. Dies ist besonders notwendig, um Wachstumsstörungen, Pubertätsverzögerungen, Ernährungsdefizite, Nebenwirkungen, Infektionen sowie extraintestinale Manifestationen frühzeitig detektieren zu können (51).

Abschnitt: (66, 81, 83).

1. Einleitung

Tabelle 5: Therapie bei pädiatrischen MC und CU nach Empfehlung der ESPGHAN/ECCO. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wird der PUCAI und PCDAI herangezogen.

	THERAPIE MORBUS CROHN		THERAPIE COLITIS ULCEROSA	
REMISSIONSINDUKTION	MILDE BIS SCHWERE AKTIVITÄT	EET für 6-8 Wochen	MILDE BIS MODERATE AKTIVITÄT	Oral u./o. topisch 5-ASA
	ISOLIERTER ILEO-ZÄKALBEFALL	Oral Budesonid ± Azithromycin/Rifaximin ± 5-ASA	MODERATE BIS SCHWERE AKTIVITÄT	Kortikosteroide topisch/oral/intravenös + 5-ASA
	SCHWERE AKTIVITÄT U./O. DICKDARMBEFALL	Kortikosteroide oral/intravenös	PRIMÄR	Kortikosteroide topisch/oral/intravenös + 5-ASA
THERAPIEVERSAGEN	STEROIDABHÄNGIGER O. -REFRAKTÄRE SCHUB	TNF α -Antikörper	SEKUNDÄR	Azathioprin/6-MP, TNF α -Antikörper/ Tacrolimus/Ciclosporin A
REMISSIONSERHALTUNG	GERINGE RISIKOFAKTOREN*	Keine Therapie o. Partielle Enterale Ernährungstherapie ± 5-ASA	ALLE PATIENTEN	5-ASA ± Probiotika
	RISIKOFAKTOREN* FÜR SCHWERE VERLÄUFE	Azathioprin/6-MP o. MTX	CHRONISCHE AKTIVITÄT	5-ASA + Azathioprin/6-MP
	PRIMÄR	TNF α -Antikörper	PRIMÄR	TNF α -Antikörper
THERAPIEVERSAGEN	RESERVE-THERAPIE	Thalidomid	IM VERLAUF	Kolektomie erwägen
KOMPLIKATIONEN	PERIANALE FISTELN	Metronidazol/Ciprofloxacin ± Chirurgie ± TNF α -Antikörper	ARTHRITIS	Sulfasalazin als Wirkstoff der 5-ASA nutzen
	ABSZESSE	Metronidazol/Ciprofloxacin + Chirurgie	POUCHITIS	Ciprofloxacin u./o. Metronidazol
	SCHWERE EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN**	TNF α -Antikörper		

* perianale Krankheit, schwere Wachstumsverzögerung, tiefe Ulzerationen, ausgedehnte Krankheitsausbreitung, Bedarf von Kortikosteroiden bei Diagnosestellung. ** Schwere Arthritis, Pyoderma gangraenosum (66, 81).

2. Aufgabenstellung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen waren seit ihrer Erstbeschreibung im 18. Jahrhundert (10) als nahezu ausschließliche Erkrankungen des Erwachsenenalters bekannt. Es handelte sich jedoch um seltene Erkrankungen. Seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kam es zu einem deutlichen Anstieg von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (84), welcher mit einer zunehmenden Urbanisation und Industrialisierung assoziiert ist.

Über die Erkrankung bei einem Jugendlichen von 17 Jahren berichtete Burrill B. Crohn, der Namensgeber des Morbus Crohn, bereits im Jahre 1932 (1). Bei epidemiologischen Studien konnte ein Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch bei Kindern und in den folgenden Jahren ein Anstieg der Inzidenz und Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden (3, 85, 86).

Heutzutage wird bei 25 % aller CED-Patienten die Diagnose vor dem 18. Lebensjahr gestellt (3, 6, 7). Benchimol zeigte in seinem systematischen Review über den Zeitraum von 1950 bis 2009 mit 139 eingeschlossenen Studien aus 32 Ländern einen globalen Anstieg der pädiatrischen CED in Industrienationen sowie in Entwicklungsländern (3). Dabei konnte ein spezifischer Anstieg von Morbus Crohn im Kinder- und Jugendalter in mehreren Studien nachgewiesen werden, wohingegen das Auftreten Colitis ulcerosa im Kinder- und Jugendalter sich stabilisierte (3).

Die Datenlage bezüglich Inzidenz und Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kinder und Jugendlichen in Deutschland ist spärlich. Vorhanden sind Studien zur Inzidenz von CED bei Erwachsenen aus Marburg im Zeitraum 1962 bis 1975 (87), aus Tübingen von 1970 bis 1984 (88), aus Mühlheim, Essen, Oberhausen und Duisburg von 1980 bis 1984 (89) sowie aus

2. Aufgabenstellung

Mühlheim und Essen von 1980 bis 1995 (90, 91). Die aktuellsten Daten zur Inzidenz der CED in Deutschland, in welcher auch Kinder und Jugendliche einbezogen sind, stammen aus der Oberpfalz im Zeitraum 2004 bis 2006 (92). In der Studie zeigte sich eine CED-Inzidenz von 11,0/100.000, die MC Inzidenz von 6,6/100.000 und die CU Inzidenz von 3,9/100.000 (92).

Daten bezüglich der Prävalenz der CED bei Erwachsenen in Deutschland existieren aus Marburg aus dem Jahr 1973 (87), aus Tübingen von 1984 (88), aus Mühlheim, Essen, Oberhausen und Duisburg aus 1984 (89), aus dem westlichen Ruhrgebiet von 1984 (93) sowie aus Köln von 1986 (94). Die aktuellsten Daten der CED-Prävalenz in Deutschland, Kinder und Jugendliche eingeschlossen, stammen aus Hessen aus dem Jahr 2010 (95). Die CED-Prävalenz betrug dabei 744/100.000, die MC-Prävalenz 322/100.000 und für CU 412/100.000 (95). Daten bezüglich der Inzidenz und Prävalenz gesondert für Kinder und Jugendliche in Deutschland betrachtet, wurden nach ausführlicher Recherche nicht identifiziert. Das 2004 gegründete deutsch-österreichische Register CEDATA-GPGE wurde zur Beurteilung der Einhaltung der Diagnostik- und Therapiestandards und -leitlinien verwendet (13, 54). Das Register erhält seine Meldungen freiwillig von Kinderkliniken und Kindergastroenterologen. Der Nutzen des Registers für Schätzungen der Inzidenz und Prävalenz ist jedoch limitiert, da sich nicht alle Kinderkliniken und keine internistischen Gastroenterologen beteiligen (54). Dies könnte ein Problem sein, da Jugendliche auch von internistischen Gastroenterologen behandelt werden (96, 97).

Daten zur Inzidenz werden benötigt, um säkulare Änderungen des Risikos und Unterschiede des Risikos zwischen Bevölkerungen zu identifizieren. Daten bezüglich der Prävalenz werden zur Abschätzung der Belastung durch die Erkrankung verwendet, und um eine dementsprechende Anpassung der verfügbaren Behandlungsressourcen an die nationalen Bedürfnisse zu ermöglichen.

2. Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Inzidenz und Prävalenz der pädiatrischen CED anhand von Gesundheitsdaten von 2006 bis 2015 der gesetzlichen Krankenkasse BARMER GEK zu bestimmen. Die BARMER GEK ist eine der größten gesetzlichen Krankenkassen Deutschlands und versorgt etwa 10 % aller in Deutschland lebenden Kinder. Als Falldefinition wurde ein von Benchimol vorgeschlagener Algorithmus benutzt. Die Inzidenz und Prävalenz des Jahres 2012 wurde errechnet und mit der Inzidenz von 2009 verglichen. Um Aussagen bezüglich der geschlechterspezifischen Nutzung des Gesundheitssystems machen zu können, wurde die geschlechtsspezifische, kumulative Inzidenz mit der respektiven, altersspezifischen Prävalenz desselben Jahres verglichen.

3. Patienten und Methoden

Die folgenden Passagen sind – übersetzt im Englischen – die Grundlage eines Publikationsmanuskriptes aus der Arbeit.

3.1 Datenquelle und verfügbare Daten

Für in Deutschland lebende Menschen besteht die Krankenversicherungspflicht. Beamte werden über private Krankenkassen versichert. Arbeitnehmer ab einem Bruttojahreseinkommen von 57.600 Euro haben die Möglichkeit zwischen gesetzlicher und privater Krankenversicherung zu wählen (Stand 2017) (98). Ungefähr 90 % der deutschen Bevölkerung sind über gesetzliche Krankenkassen versichert (95). Die historischen Unterschiede in der Versichertenstruktur der einzelnen Krankenkassen sind zwar abnehmend, aber noch existent (99).

Zur Kodierung von Krankheitsdiagnosen verwenden Praxen und Kliniken in Deutschland die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Die deutsche ICD-Ausgabe heißt seit 2004 „ICD-10-GM“ (German Modification). Der ICD-Code für Morbus Crohn ist **K50.**, für Colitis ulcerosa **K51.** und für Colitis indeterminata **K52.3.** Stationäre Behandlungen werden in Deutschland über ein pauschaliertes Abrechnungssystem der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG, englisch Diagnosis Related Groups) über Fallpauschalen abgerechnet. Die DRG-Umschlüsselung erfolgt aus den ICD und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Der OPS ist die deutsche Modifikation der Internationalen Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (ICPM) und dient der Codierung und Dokumentation von Operationen und Prozeduren im stationären und ambulanten Bereich. Die zugehörigen DRG für eine Koloskopie sind **G48** (Koloskopie mit äußerst schweren oder schweren CC, komplizier-

rendem Eingriff oder Alter < 15 Jahre oder mehrzeitige endoskopische Blutstillung), **G47Z** (Andere Gastroskopie oder bestimmte koloskopische Eingriffe) und **G40Z** (Komplizierende Konstellation mit bestimmtem endoskopischen Eingriff bei Krankheiten und Störungen der Verdauungsorgane). Zur Identifikation von in Praxen durchgeführten Koloskopie wurden Codes des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM), das Vergütungssystem der vertragsärztlichen Versorgung, verwendet. Zu den zugehörigen Codes zählen **04514** (Zusatzpauschale Koloskopie beim Säugling, Kleinkind, Kind oder Jugendlichen) und **13421** (Zusatzpauschale Koloskopie).

Diese Arbeit verwendet zur Untersuchung die Versicherungsdaten der Jahre 2006 bis 2015 der Barmer Ersatzkasse und der Gmünder Ersatzkasse (GEK), welche 2010 zur BARMER GEK fusionierten. Mit rund 8,6 Millionen Versicherten in 2015 ist sie die zweitgrößte gesetzliche Krankenkasse Deutschlands und versorgt ca. 11 % der deutschen Bevölkerung (100, 101).

3.2 Falldefinition

Zur Fallidentifikation der sicheren CED-Diagnosen und zum Ausschluss von möglichen CED-Fehldiagnosen und CED-Verdachtsfällen wurde ein für Krankenkassendaten entwickelter Algorithmus von Benchimol (2009) verwendet. Dabei werden aus dem Datensatz des zu untersuchenden Jahres alle Patienten < 18 Jahren mit einer ICD-Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bestimmt. Diese Fälle wurden auf eine stattgefundene Koloskopie oder Sigmoidoskopie überprüft.

Anschließend erfolgte eine Observation der folgenden 3 Jahre nach dem zu untersuchenden Jahr. Bei stattgefundener Endoskopie waren 4 ambulante Arztkontakte oder zwei Krankenhausaufenthalte bezüglich CED innerhalb dieser 3 Jahre für eine akkurate Diagnose notwendig. Bei nicht-stattgefundener Endosko-

pie waren sieben ambulante Arztkontakte oder drei Krankenhausaufenthalte bezüglich CED innerhalb dieser drei Jahre für die akkurate Diagnose notwendig (102).

Zur Unterscheidung der inzidenten und prävalenten Fälle erfolgte nach Benchimol ein 3-Jahres-Rückblick der identifizierten Fälle, ausgehend vom dem zu untersuchenden Jahr. Sollte innerhalb dieser drei Jahre keine ICD CED Kodierung (ambulant oder stationär) erfolgt sein, dann wurde dieser Fall als inzidenter Fall gewertet. Das Datum der Inzidenz wurde dem ersten Arztkontakt mit CED-Diagnose zugewiesen. Bei vorhandenen ICD CED Kodierung innerhalb der drei Jahre wurden die Fälle als prävalent gewertet (102). Der 3-Jahresrückblick für die Unterscheidung von inzidenten und prävalenten Fällen wurde durch Experten festgesetzt (102).

Fälle mit zwei unterschiedlichen ICD CED Diagnosen (MC oder CU oder CI) bei einem Patienten während der Untersuchungsperiode wurden als CED-u klassifiziert. Ansonsten wurde die spezifische verwendete ICD Diagnose verwendet. Inzidenzen und Prävalenzen wurden in pro 100.000 in der betreffenden Altersgruppe versicherter Kinder angegeben. Die Geschlechterverhältnisse, männlich zu weiblich (m:w), wurden mit den unterschiedlichen altersspezifischen Inzidenzen und Prävalenzen der beiden Geschlechter errechnet.

3.4 Studienpopulation

2012 waren insgesamt 1.074.030 Kinder und Jugendliche bei der BARMER GEK versichert. Eine ausführliche Unterteilung ist in Tabelle 6 dargestellt. Ein Vergleich mit der demografischen Struktur der deutschen Bevölkerung ist im Anhang Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 6: BARMER GEK Versicherte im Jahr 2012 von 0 bis 17 Jahre. Sortiert nach Geburtskohorten.

Geburtenkohorte	Kohorte in 2012	Größe Geburtskohorte
2012	0-jährige	58.675
2011	1-jährige	55.639
2010	2-jährige	54.729
2009	3-jährige	51.078
2008	4-jährige	50.525
2007	5-jährige	51.210
2006	6-jährige	51.260
2005	7-jährige	53.195
2004	8-jährige	56.425
2003	9-jährige	58.563
2002	10-jährige	61.805
2001	11-jährige	64.534
2000	12-jährige	68.774
1999	13-jährige	68.795
1998	14-jährige	68.991
1997	15-jährige	69.171
1996	16-jährige	67.107
1995	17-jährige	63.554
Gesamt		1.074.030

3.5 Software und statistische Analysen

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2016 für Windows (Version 1706, Microsoft Corporation, Redmond/Washington, USA, 2017) und SAS-Software 9.2 für Windows (SAS Institute Cary/North Carolina, USA, 2017).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nach der Methodik der deskriptiven Statistik. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Inzidenzen und Prävalenzen wurden pro 100.000 versicherten Kinder und Jugendliche ≤ 17 Jahren angegeben. Für die Inzidenzen und Prävalenzen wurde ein 95%iges Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben, dieses wurde nach Agresti-Coull kalkuliert (103). Um Aussagen über einen zeitlichen Trend der Inzidenz treffen zu können, wurden die Inzidenzen aus dem Jahr 2009 und 2012 verglichen.

Die kumulative CED-Inzidenz (männlich/weiblich) wurde durch Aufsummation der altersspezifischen Inzidenzen errechnet. Die kumulative CED-Inzidenz wurde für beide Geschlechter mit der altersspezifischen CED-Prävalenz verglichen. Die Wahrscheinlichkeit als kumulativ inzidenter Fall kein prävalenter Fall zu sein wurde errechnet. Diese Wahrscheinlichkeit für Jungen und Mädchen wurde verwendet um anschließend das relative Risiko für Jungen im Gegensatz zu Mädchen zu ermitteln.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt um den Einfluss von fehlenden Informationen bei Koloskopien zu beurteilen. Es wurde die Fallermittlungen basierend auf allein den benötigten Arztkontakten und mit dem kombinierten Kriterium einschließlich der Koloskopie verglichen.

3.6 Suchstrategie und Studienselektion

Um alle Studien über Inzidenzen von pädiatrischen CED bei Kindern im Alter von 0 bis 17,9 Jahren zu identifizieren, erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche in PubMed am 31.07.2017. Es wurde der Suchbegriff “(„Crohn’s disease“[Title/Abstract] OR „ulcerative colitis“[Title/Abstract] OR “indeterminate colitis”[Title/Abstract] OR “inflammatory bowel disease”[Title/Abstract] OR IBD[Title/Abstract]) AND (child*[Title/Abstract] OR adolescen*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract]) AND(incidence[Title/Abstract]) NOT(review)” verwendet. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen untersucht.

3.7 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Nummer 17-743 UE).

4. Ergebnisse

4.1 Prävalenz von CED bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren

Von 712 (394 männlich und 318 weiblich) Arztbesuchen im Jahr 2012 bezüglich CED, wurde eine pädiatrische CED Prävalenz von 66,29 pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen errechnet (siehe Tabelle 7). MC wies die meisten Fälle mit 56,9 % (405 Fälle) auf, 35,88 % (255 Fälle) der Fälle hatten eine CU, wohingegen CI und CED-u mit einem Anteil von 0,4 % (3 Fälle) und 6,9 % (49 Fälle) seltener observiert wurden. Die Gliederung nach den Altersgruppen zeigte einen Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter, mit der höchsten Prävalenz von MC, CU und CED in der 15-17,9-jährigen Altersgruppe. Jungen waren unabhängig vom Alter 1,4-mal öfter an MC erkrankt als Mädchen, wohingegen das M:W Ratio für CU ungefähr 1 betrug, mit mehr betroffenen Jungen in der 5-9,9 und 11-14,9-jährigen Altersgruppe. Die Einteilung der Altersgruppen erfolgte nach Benchimol et al. in 2009 (102).

4. Ergebnisse

Tabelle 7: Prävalenz von CED, MC und CU der BARMER GEK versicherten Kindern und Jugendlichen pro 100.000 Versicherten < 18 Jahren von 2012. Eingeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht. *eingeschlossen der 3 CI und 49 CED-u-Fälle.

	n	Prävalenz pro 100.000	95 %-KI		M:W Ratio	Alter	
						Median	Durchschnitt
MC	405	37,71	34,21	41,57	1,43:1	15	14,0
0-4,9	1	0,37	0,00	2,32	1,0:0		
5-9,9	25	9,24	6,19	13,70	1,42:1		
10-14,9	169	50,77	43,65	59,04	1,56:1		
15-17,9	210	105,09	91,78	120,32	1,36:1		
CU	255	23,74	21,00	26,85	0,95:1	15	13,6
0-4,9	10	3,69	1,90	6,90	0,64:1		
5-9,9	21	7,76	5,00	11,94	1,89:1		
10-14,9	94	28,24	23,05	34,58	1,04:1		
15-17,9	130	65,05	54,75	77,28	0,84:1		
Gesamt CED*	712	66,29	61,60	71,35	1,19:1	15	13,8
0-4,9	14	5,17	2,99	8,77	0,95:1		
5-9,9	51	18,84	14,29	24,82	1,47:1		
10-14,9	277	83,21	73,96	93,61	1,30:1		
15-17,9	370	185,16	167,22	205,01	1,11:1		

4.2 Inzidenz von CED bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren

4.2.1 Inzidenz Versichertenjahr 2012

Im Jahr 2012 wurden 187 pädiatrische Patienten mit einer CED erstdiagnostiziert, dies ergab eine gesamt CED-Inzidenz von 17,41 pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen pro Jahr (siehe Tabelle 8). Die Inzidenz war eindeutig altersabhängig. Der Unterschied der Inzidenzen der Altersgruppen war signifikant, angezeigt durch nicht überlappenden 95 %-KI.

4. Ergebnisse

Tabelle 8: Inzidenz von CED, MC und CU der BARMER GEK versicherten Kindern und Jugendlichen pro 100.000 Versicherten/Jahr von 2012. Eingeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht. *eingeschlossen 7 CED-u-Fälle.

	n	Inzidenz pro 100.000 pro Jahr	95 %-KI		M:W Ratio	Alter	
						Median	Durchschnitt
MC	114	10,61	8,83	12,76	1,91:1	14	13,6
0-4,9	1	0,37	0,00	2,32	1,00:0		
5-9,9	10	3,69	1,90	6,90	0,95:1		
10-14,9	48	14,42	10,84	19,16	3,20:1		
15-17,9	55	27,52	21,09	35,88	1,47:1		
CU	66	6,15	4,82	7,83	0,70:1	14	12,6
0-4,9	6	2,22	0,89	4,96	0,48:1		
5-9,9	5	1,85	0,65	4,46	0,24:1		
10-14,9	27	8,11	5,52	11,85	1,19:1		
15-17,9	28	14,01	9,61	20,34	0,55:1		
Gesamt CED*	187	17,41	15,08	20,10	1,31:1	14	13,3
0-4,9	7	2,59	1,13	5,46	1,27:1		
5-9,9	16	5,91	3,56	9,69	0,57:1		
10-14,9	78	23,43	18,74	29,27	2,01:1		
15-17,9	86	43,04	34,80	53,19	1,08:1		

Abbildung 2 zeigt die altersspezifischen Inzidenzen der Erkrankungen und verdeutlicht, dass ein Anstieg der Inzidenzen für MC und CU ab dem Alter von 7 Jahren beginnt. Die höchste altersspezifische Inzidenz wurde für alle Erkrankungen bei den 17-jährigen beobachtet.

Die Arztbesuche bezüglich CED waren in den drei Jahren nach bestimmter Erstdiagnose in 2012 gleichmäßig verteilt: mittlere Anzahl der Arztbesuche 2013: 8,69 (95 %-KI: 7,94-9,43), 2014: 8,04 (95 %-KI: 7,19-8,90), 2015: 8,07 (95 %-KI: 7,31-8,83).

4. Ergebnisse

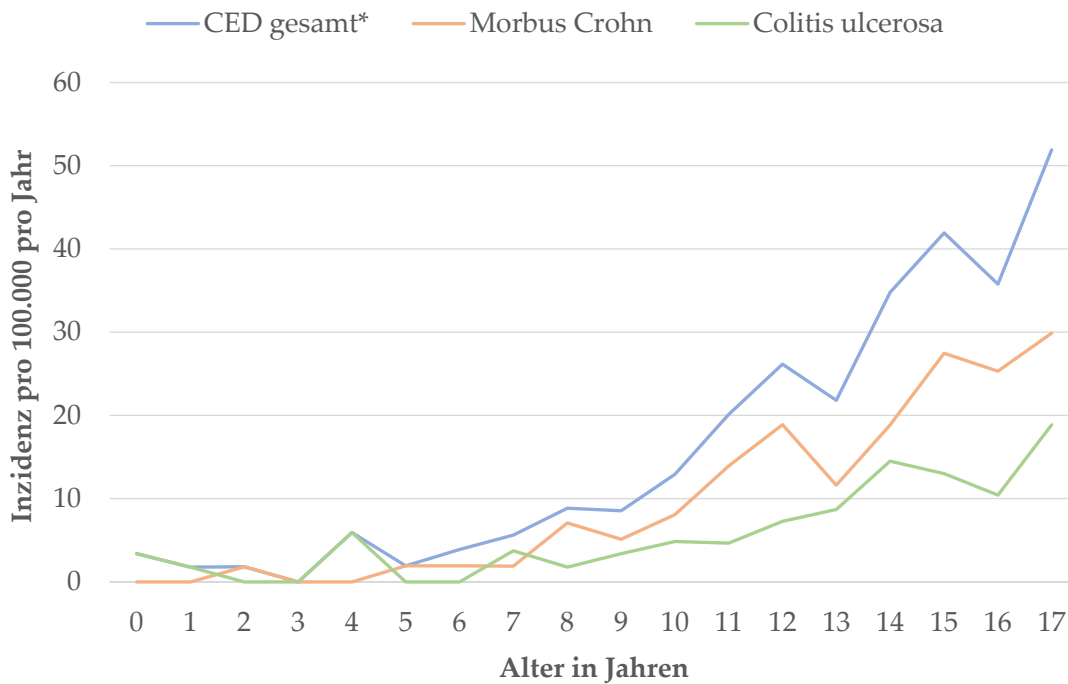


Abbildung 2: Altersspezifische CED, MC und CU Inzidenzen der Kinder und Jugendlichen der BARMER GEK pro 100.000 versicherter Kinder oder Jugendlicher der jeweiligen Altersgruppe im Jahr 2012. * eingeschlossen 7 CED-u-Fälle. Zur besseren Vergleichbarkeit mit Studien anderer Altersspannen wurden die Inzidenzen aller Altersspannen in Tabelle 9 separat aufgeführt.

4. Ergebnisse

Tabelle 9: Inzidenz der unterschiedlichen Altersspannen von CED, MC und CU der BARMER GEK versicherten Kinder und Jugendlichen je 100.000 Versicherten/Jahr von 2012. Eingeteilt nach Altersgruppen.

Altersspanne	CED*				MC				CU			
	n	Inzidenz	95 %-KI		n	Inzidenz	95 %-KI		n	Inzidenz	95 %-KI	
< 0	2	3,4	0,1	13,3	0	0,0	0,0	7,9	2	3,4	0,1	13,3
0-1	3	2,6	0,5	8,1	0	0,0	0,0	4,1	3	2,6	0,5	8,1
0-2	4	2,4	0,7	6,3	1	0,1	0,0	3,7	3	1,8	0,3	5,5
0-3	4	1,8	0,5	4,9	1	0,0	0,0	2,8	3	1,4	0,3	4,2
0-4	7	2,6	1,1	5,5	1	0,0	0,0	2,3	6	2,2	0,9	5,0
0-5	8	2,5	1,2	5,0	2	0,1	0,0	2,4	6	1,9	0,7	4,2
0-6	10	2,7	1,4	5,0	3	0,1	0,2	2,5	6	1,6	0,6	3,6
0-7	13	3,0	1,7	5,3	4	0,1	0,3	2,5	8	1,9	0,9	3,8
0-8	18	3,7	2,3	5,9	8	0,2	0,8	3,3	9	1,9	0,9	3,6
0-9	23	4,2	2,8	6,4	11	0,2	1,1	3,7	11	2,0	1,1	3,7
0-10	31	5,1	3,6	7,3	16	0,3	1,6	4,3	14	2,3	1,3	3,9
0-11	44	6,6	4,9	8,9	25	0,4	2,5	5,6	17	2,5	1,6	4,1
0-12	62	8,4	6,6	10,8	38	0,5	3,7	7,1	22	3,0	1,9	4,5
0-13	77	9,6	7,6	12,0	46	0,6	4,3	7,6	28	3,5	2,4	5,0
0-14	101	11,6	9,5	14,0	59	0,7	5,2	8,7	38	4,3	3,2	6,0
0-15	130	13,8	11,6	16,4	78	0,8	6,6	10,3	47	5,0	3,7	6,6
0-16	154	15,2	13,0	17,9	95	0,9	7,7	11,5	54	5,3	4,1	7,0
0-17	187	17,4	15,1	20,1	114	1,1	8,8	12,8	66	6,1	4,8	7,8

*eingeschlossen 7 CED-u Fall.

4.2.2 Durchgeführte Koloskopien

Unter den 187 inzidenten pädiatrischen CED Patienten hatten 132 (71%) mindestens eine dokumentierte Koloskopie (siehe Abbildung 3). In den Altersgruppen unter 10 Jahren meist mit einem Anteil von 100 %, während Jugendliche im Alter von 15-17,9 Jahren nur zu etwa 68 % eine dokumentierte Koloskopie vorwiesen.

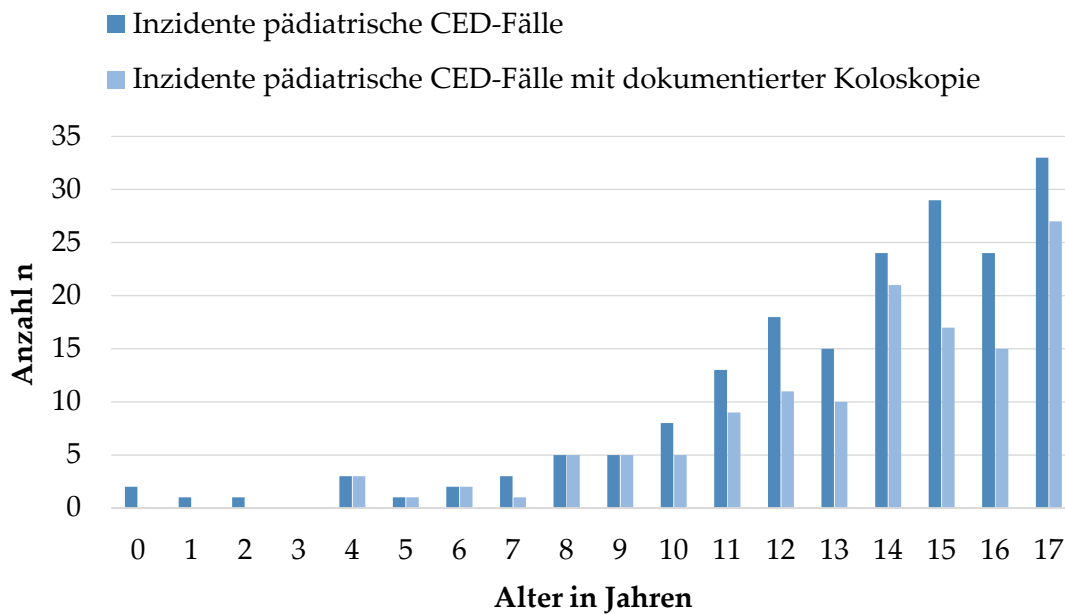


Abbildung 3: Dokumentierte Koloskopie bei inzidenten pädiatrischen CED-Fällen < 18 Jahren verglichen mit allen inzidenten pädiatrischen CED-Fällen < 18 Jahren im Jahr 2012 der BARMER GEK.

4.2.3 Inzidenz Versichertenjahr 2009

Im Jahr 2009 waren 1.106.386 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren bei der BARMER GEK versichert. Bei 151 Kindern und Jugendlichen wurde in diesem Jahr eine CED neu diagnostiziert. Daraus ergibt sich eine CED-Inzidenz von 13,65 (95 %-KI: 11,63-16,01) pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen. Um einen zeitlichen Trend zu untersuchen wurden die Inzidenzen aus den Jahren 2009: 13,65/100.000 (95 %-KI: 11,63-16,01) und 2012: 17,41/100.000 (95 %-KI: 15,08-20,10) verglichen. Die überlappenden 95 %-Konfidenzintervalle zeigen keine signifikante Veränderung über die Zeit von 3 Jahren an.

4.3 Kumulative CED Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren

In Abbildung 4 a & b ist die kumulative CED-Inzidenz, als Aufsummation der altersspezifischen CED-Inzidenzen, im Vergleich zur altersspezifischen CED-

4. Ergebnisse

Prävalenz im Jahr 2012 dargestellt. Beim Erreichen der Pubertät überstieg die kumulative Inzidenz der Jungen eindeutig die dazugehörige altersspezifische Prävalenz, wohingegen bei Mädchen nur eine Fluktuation der kumulativen Inzidenz über der altersspezifischen Prävalenz vorhanden war. Das Risiko im Jahr 2012 keinen Arzt gesehen zu haben - gemessen als kumulative Inzidenz minus altersspezifische Prävalenz in 2012 - unter den kumulativ inzidenten CED-Fällen, welche die aufsummierten altersspezifischen inzidente Fälle darstellen, war mit einem relativen Risiko von 1,37 (95 %-KI: 1,16-1,61) signifikant höher bei Jungen mit einem Risiko von 26 %, als bei Mädchen mit einem Risiko 19 %.

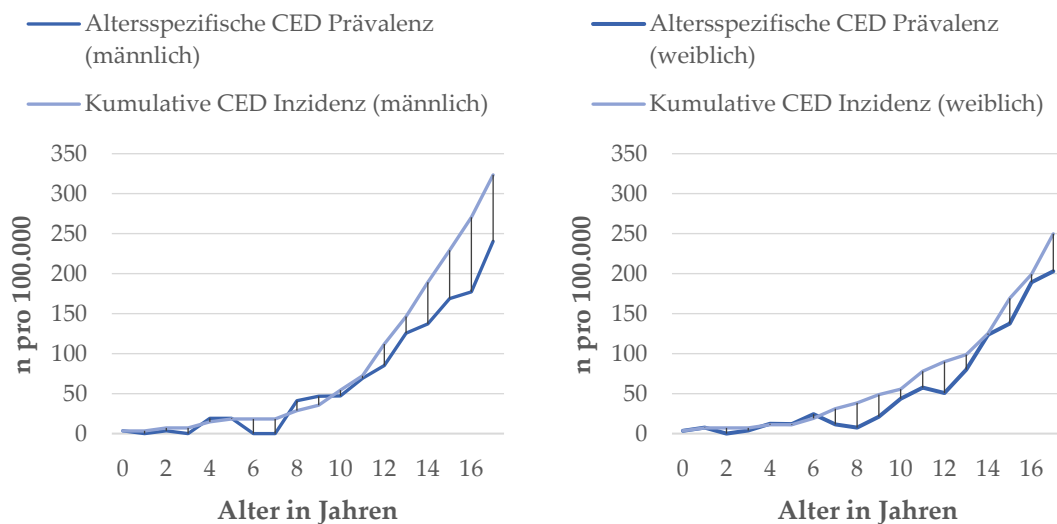


Abbildung 4 a & b: Kumulative CED Inzidenz (a: männlich, b: weiblich) pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen im Vergleich mit der altersspezifischen CED Prävalenz (a: männlich, b: weiblich) pro 100.000 versicherten Kindern oder Jugendlichen der jeweiligen Altersgruppe.

4.4 Sensitivitätsanalyse

Mit der kombinierten Falldefinition mit oder ohne Koloskopie wurden 712 prävalente Fälle identifiziert. Bei Anwendung einer Falldefinition ohne Koloskopie war die Zahl der Fälle mit 697 Fällen nur geringfügig niedriger und machte 97,89% der Fälle aus.

4.5 Identifizierte Studien

Es wurden 374 Publikationen identifiziert. Nach Titel und Abstract Begutachtung blieben 97 Publikationen zur weiteren Prüfung (siehe Abbildung 5).

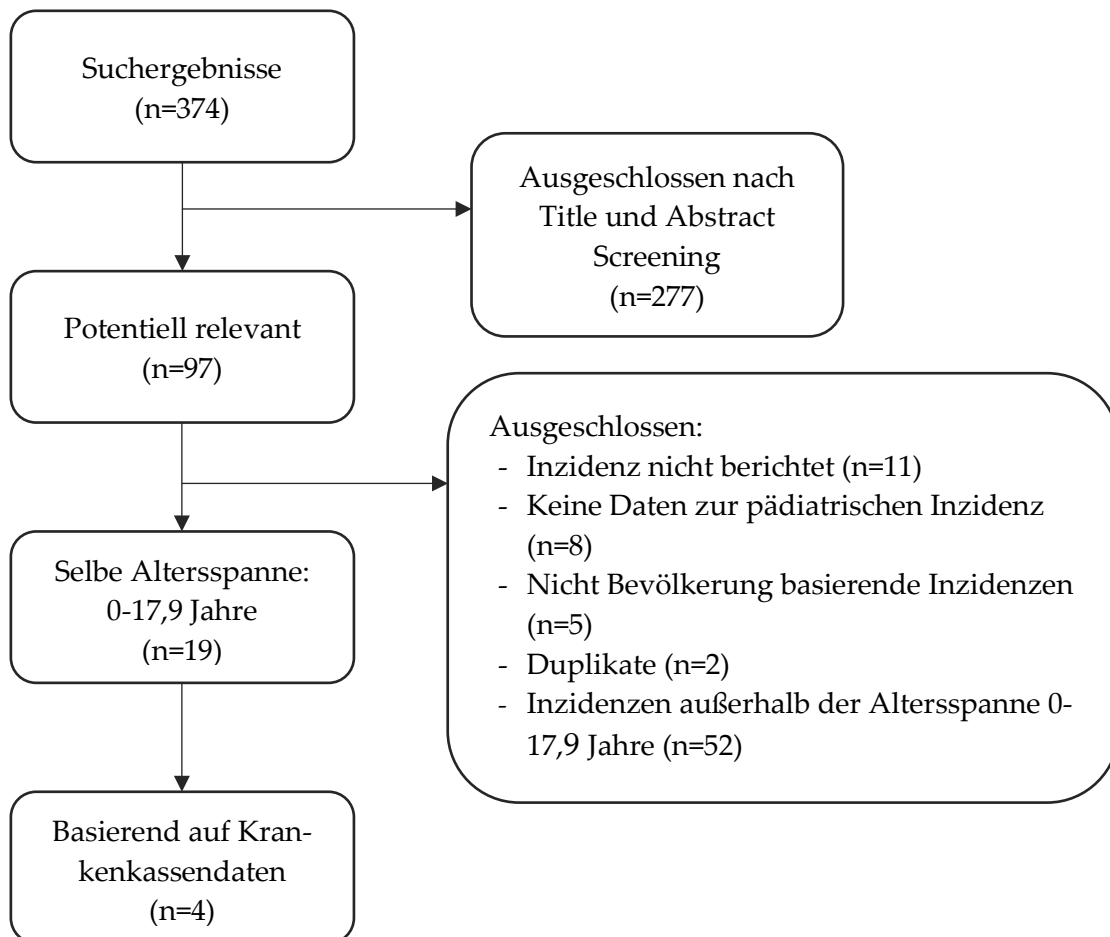


Abbildung 5: Flussdiagramm der inkludierten und exkludierten Publikationen.

Von diesen berichteten 69 Studien über Inzidenzen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 10), und 19 davon über dieselbe Altersspanne wie diese Studie.

4. Ergebnisse

Tabelle 10: Internationale pädiatrische CED-Inzidenzen. Sortiert nach Kontinent und Veröffentlichung. Inzidenzen von CED, MC, CU und CI pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Das Alter ist in Jahren angegeben.

LAND	VERÖFFENTLICHUNG & AUTOR	DESIGN	STUDIENZEITRAUM	ALTER	INZIDENZ PRO 100.000 PRO JAHR			
					JAHR	CED	MC	CU
AFRIKA								
Libyen	2009, Ahmaida (104)	R	1997-2006	0-14	1997	0,0		
					2006	0,9		
ASIEN								
Saudi-Arabien	2006, El Mouzan (105)	R	1993-2002	0-17	1993-2002	0,5		
Kuwait	2011, Al-Qabandi (106)	R	1998-2008	0-15	1998-2008	2,2		
Singapur	2013, Chu (107)	R	1996-2009	0-17	2000	2,2		
					2009	6,4		
China Shanghai	2013, Wang (108)	R	2000-2010	0-18	2000-210	5,5	2,9	2,5
Saudi-Arabien	2014, El Mouzan (109)	R	2003-2012	0-14	2003	0,3	0,1	0,1
					2012	0,5	0,3	0,2
AUSTRALIEN								
Australien Victoria	2003, Phavichitr (110)	R	1971-2001	0-16	1971		0,1	
					2001		2,0	
Neuseeland	2008, Yap (111)	P	2002-2003	0-15	2002-2003	2,9	1,9	0,5
Neuseeland	2017, Lopez (112)	P+R	1996-2015	0-15	1996	2,9		
					2015	13,1		
EUROPA								
U.K. Schottland	1989, Barton (113)	KD	1968-1983	0-16	1968		0,7	1,9
					1983		2,3	1,5
Norwegen	1989, Olafsdottir (114)	P	1984-1985	0-15	1984-1985	6,8	2,5	4,3
Frankreich	1991, Gottrand (115)	P	1988	0-16	1988	3,1	2,1	0,5
Schweden	1991, Hildebrand (116)	P	1984-1985	0-15	1984-1985	4,8	1,2	1,7
Schweden	1994, Hildebrand (117)	P	1983-1987	0-15	1983-1987	5,3	2,7	2,6
U.K. Glamorgan	1996, Cosgrove (118)	R+KD	1983-1993	0-15	1983-1988		1,3	0,7
					1989-1993		3,1	0,7
Dänemark Kopenhagen	1997, Langholz (119)	P	1962-1987	0-14	1962-1987	2,2	0,2	2,0
Schweden Stockholm	1999, Askling (120)	R	1990-1998	0-16	1990-1998	6,9	3,8	2,1
U.K. Wales	2000, Hassan (96)	P	1995-1997	0-15	1995-1997	2,6	1,4	0,8
Schweden	2000, Lindberg (121)	P	1984-1995	0-15	1984-1986	4,6	1,2	1,4
					1993-1995	7,0	1,3	3,2

4. Ergebnisse

Frankreich Bretagne	2000, Tourtelier (122)	P	1994-1997	0-16	1994-1997	3,0	1,7	1,0
U.K. Schottland	2001, Armitage (123)	R	1981-1995	0-16	1981-1995 1991-1995		2,5 3,0	1,8
U.K. Irland	2001, Sawczenko (124)	P	1998-1999	0-16	1998-1999	5,2	3,1	1,4
Norwegen	2002, Bentsen (125)	P	1990-1993	0-15	1990-1993	4,2	2,0	2,1
Dänemark	2002, Urne (126)	R	1998-2000	0-14	1998-2000	4,3	2,3	1,8
Schweden Stockholm	2003, Hildebrand (127)	P	1990-2001	0-15	1990-2001	7,4	4,9	2,2
U.K. Schottland	2004, Armitage (128)	R	1981-1995	0-15	1981-1995	3,4	2,3	1,2
Tschechische Republik	2004, Kolek (129)	R	1990-2001	0-15	1990-2001	2,2	1,0	1,1
Norwegen	2004, Stordal (130)	P+R	1990-1993	0-15	1990-1993	4,7	2,7	2,0
Niederlande	2004, Van der Zaag-Loonen (131)	P	1999-2001	0-17	1999-2001	5,2	2,1	1,6
Frankreich	2005, Auvin (132)	P	1988-1999	0-16	1988-1999	3,1	2,3	0,8
U.K. Wales	2006, Ahmed (133)	P	1996-2003	0-15	1996-2003	5,4	3,6	1,5
Norwegen Akershus	2006, Perminow (134)	P+R	1993-2004	0-15	1993-1998 1999-2004	5,6 5,7	2,0 3,6	3,7 2,1
Tschechische Republik	2006, Pozler (135)	P	1990-2001	0-14	1990 2001		0,3 1,3	
Finnland	2006, Turunen (136)	R	1987-2003	0-17	1987 2003	3,9 7,0	1,7 2,6	2,2 3,2
Dänemark Kopenhagen	2006, Vind (137)	P	2003-2004	0-17	2003-2004		4,4	5,0
Italien	2008, Castro (138)	P	1996-2003	0-17	1996 2003	0,9 1,4		
Dänemark	2008, Jakobsen (139)	R+KD	1998-2000, 2002-2004	0-14	1998-2000 2002-2004	2,3 3,1	1,8 2,7	
Frankreich	2008, Vernier- Massouille (140)	P	1988-2002	0-16	1988-2002		2,6	
Dänemark	2009, Jakobsen (141)	R+KD	1962-1987 1998-2006	0-14	1962-1987 1998-2006	2,2 4,7	0,2 3,1	2,0 1,6
Polen	2009, Karolewska (142)	P	2002-2004	0-18	2002-2004	2,7	0,6	1,3
Slowenien	2009, Orel (143)	R	1994-2005	0-17	1994-1999 2000-2005	3,0 5,1	2,0 2,9	0,8 1,6
Norwegen	2009, Perminow (144)	P	2005-2007	0-17	2005-2007	10,9	6,8	3,6
Dänemark	2011, Jakobsen (145)	R+KD	2007-2009	0-14	2007-2009	6,4	3,2	3,1
Finnland	2011, Lehtinen (146)	KD	1987-2003	0-17	1987 2003	4,8 15,0	5,0	9,1
U.K. Schottland	2012, Henderson (147)	P+R	1990-2008	0-15	1990-1995 2003-2008	4,5 7,8	2,9 4,8	1,6 2,1
Irland	2012, Hope (148)	R	2000-2010	0-15	2000-2010	3,9	2,3	1,1

4. Ergebnisse

Island	2013, Agnarsson (149)	P+R	1951-2010	0-15	1951-1960	1,2	0,2	1,1
					2001-2010	5,0	2,3	2,4
Schweden Stockholm	2013, Malmberg (150)	P	2002-2007	0-15	2002-2007	12,8	9,2	2,8
Spanien	2013, Martin-de-Carpi (151)	R	1996-2009	0-17	1996	1,0	0,5	0,4
					2009	2,8	1,7	0,9
Ungarn	2013, Müller (152)	P	2007-2009	0-17	2007-2009	7,5	4,7	2,3
Schweden	2013, Sjöberg (153)	P	2005-2009	0-16	2005-2009	8,9		
U.K. Wessex	2014, Ashton (154)	P	2002-2012	0-16	2002-2006	6,4	3,8	2,0
					2008-2012	9,4	5,9	2,6
Ungarn	2014, Lovasz (155)	P+R	1977-2011	0-17	1977-1981		0,0	0,7
					2007-2011	12,7	7,2	5,2
Schweden Uppsala	2014, Sjöberg (156)	P	2005-2009	0-16	2005-2009	10		
Slowenien	2014, Urlep (157)	R	2002-2010	0-18	2002-2004	5,7	3,9	1,8
					2008-2010	8,9	5	3,4
Slowenien	2015, Urlep (158)	R	2002-210	0-18	2002-210	7,6	4,5	2,9
Frankreich	2016, Bequet (159)	P	1988-2011	0-16	1988-1990	3		
					2009-2011	6,3		
Finnland	2016, Lehtinen (160)	KD	1987-2003	0-14	1987-2003	6,5		
Tschechische Republik	2017, Schwarz (161)	P	2000-2015	0-18	2000-2015	10	6,2	2,8
NORDAMERIKA								
USA Wisconsin	2003, Kugathan (162)	P	2000-2001	0-17	2000-2001	7,1	4,6	2,1
USA Minnesota	2007, Loftus (4)	R+KD	1940-2000	0-19	1990-2000		3,4	2,4
Kanada Ontario	2009, Benchimol (102)	KD	1991-2005	0-17	1994	9,5	5,0	4,1
					2005	11,4	6,0	4,2
Kanada Ontario	2009, Grieci (163)	R	1997-2006	0-17	1997-2001	14,3	3,5	10,6
					2002-2006	12,4	6,0	6,0
USA Kalifornien	2010, Abramson (164)	KD	1996-2006	0-17	1996		2,2	1,8
					2006		4,3	4,9
USA Texas	2010, Malaty (165)	P	1991-2002	0-17	1991-1996	1,1	0,7	0,3
					1997-2002	2,4	1,3	0,5
USA Wisconsin	2013, Adamiak (166)	P	2000-2007	0-17	2000-2007	9,5	6,6	2,4
Kanada Ontario	2014, Benchimol (167)	KD	1994-2009	0-17	1994	9,4	5,2	3,9
					2009	13,2	7,9	4,1
Kanada Manitoba	2014, El-Matary (168)	R	1978-2007	0-16	1978		1,2	0,5
					2007		4,7	1,6
Kanada	2017, Benchimol (169)	KD	1999-2010	0-15	1999-2010	9,7	6,5	2,4

Studiendesign: P = prospektiv, R = retrospektiv, KD = Verwendung von Krankenkassendaten

5. Diskussion

Publizierte Studien bezüglich der Epidemiologie von CED, speziell bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, wurden nach eingehender Recherche nicht gefunden. Dies stellt somit die erste Studie in Deutschland dar, um die Inzidenzen und Prävalenzen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darzustellen. Die Ergebnisse zeigten die höchsten Inzidenzen von CED in der internationalen Literatur auf. Es zeigte sich eine deutliche Prädominanz von MC, mit einem MC:CU Ratio von 1,6:1, welche mit den Beobachtungen anderer Studien übereinstimmt (107, 144, 162, 165, 166).

Des Weiteren wurde eine signifikant höhere kumulative CED-Inzidenz als altersspezifische CED-Prävalenz bei Jungen als bei Mädchen festgestellt, welche sich besonders nach dem Eintritt in das Pubertätsalter entwickelte. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine Behandlungssadhärenz bei Jungen seltener erreicht wird.

5.1 Vergleich pädiatrische CED Inzidenz mit anderen Studien

Mit einer pädiatrischen CED-Inzidenz von 17,4/100.000 liegen die Werte dieser Arbeit aus Deutschland aus dem Jahr 2012 höher als Inzidenzen der internationalen Literatur, welche durch eine systematische Suche auf PubMed identifiziert wurden (siehe Tabelle 10).

Zu beachten sind generell vorhandene Einschränkungen beim Vergleich von epidemiologischen Daten aus unterschiedlichen Studien. Zum einen unterscheiden sich die verschiedenen Studien durch ihre Heterogenität in der Datenerhebung und den Falldefinitionen. Dies zeigt sich unter anderem an Studien aus demselben Land aus demselben Zeitraum mit deutlich abweichenden Inzidenzen, wie zum Beispiel aus Finnland (136, 146), Dänemark (137, 139) und Ungarn (152, 155). Des Weiteren werden Inzidenzraten aus Regionen eines Landes oft auf

das gesamte Land verallgemeinert (136, 139), dabei variieren die Schätzungen zwischen Regionen eines Landes (168, 169). Ersichtlich ist auch ein globales Nord-Süd-Gefälle, mit einem erhöhten CED Inzidenzen in nördlichen Regionen (138, 144, 150, 151).

Falldefinitionen, aber auch unterschiedliche Klassifikationen von MC, UC und IC zwischen den Ländern können zu einer Verzerrung der Schätzungen führen. Eindeutig erkenntlich in Tabelle 10 ist die Zunahme der CED-Inzidenzen über die Zeit, teilweise ist dies schon bei Publikationen über einen längeren Zeitraum sichtbar (112, 155, 167, 170). Ein globaler Anstieg der pädiatrischen CED seit 1950 in Industrienationen sowie in Entwicklungsländern konnte in einem systematischen Review beschrieben werden (3). Da diese Studie sich jüngster Daten bedient wäre es plausibel, dass die deutschen Ergebnisse der Inzidenzen höher liegen als die früheren Ergebnisse.

Die niedrigsten Inzidenzraten aus Europa der letzten 10 Jahre kommen dabei aus Spanien und Irland, wobei diese beiden Studien über eine retrospektive Datenerhebung erfolgten (148, 151). Studien basierend auf Gesundheitsdaten berichten seit jeher von höheren Inzidenzraten, wie zeitgleich ablaufende retrospektive oder prospektive Studien aus demselben Land (102, 136, 146, 168).

Inzidenzen von Studien mit anderen Altersspannen müssen separat betrachtet werden, da in dieser Arbeit, wie in anderen Studien auch, eine deutliche Altersabhängigkeit der Erkrankung hin zu höherem Alter festgestellt wurde (124, 152, 162). Es erscheint daher plausibel, dass Studien welche über eine geringe Altersspanne berichten auch niedriger Inzidenzen ermitteln. Dafür wurde zum übersichtlichen Vergleich die pädiatrische Inzidenz aus dem Jahr 2012 für alle Altersspannen separat errechnet und in Tabelle 9 aufgeführt. Dabei beträgt die CED-Inzidenz der 0-14-jährigen 11,6/100.000, der 0-15-jährigen 13,8/100.000 und der 0-16-jährigen 15,2/100.000. Damit liegen die Ergebnisse dieser Arbeit aus in dieser Altersspanne höher als in der Tabelle 10 aufgeführten Publikationen.

19 Studien beinhalteten dieselbe Altersspanne von 0 bis 17,9 Jahre. Unter den identifizierten Studien wurden 15 Studien als aktive prospektive Überwachung, retrospektive Befragung oder retrospektive Chartüberprüfung, Fallbestimmungen in einzelnen Zentren oder basierend auf Fragebögen unter pädiatrischen Gastroenterologen durchgeführt (105, 107, 131, 136-138, 143, 144, 151, 152, 155, 162, 163, 165, 166).

Bei Studien, die nur in pädiatrischen Zentren durchgeführt werden, können Fälle systematisch verpasst werden, weil internistische Gastroenterologen einen nicht zu vernachlässigenden Anteil aller pädiatrischen CED diagnostizieren (162, 166). Gerade im Jugendalter werden Patienten zunehmend von internistischen Gastroenterologen behandelt. Sawczenko (2003) und Hassan (2000) beschrieben beide einen Anteil von circa 10 % der pädiatrischen CED Patienten, die alleinig von internistischen Gastroenterologen oder Chirurgen diagnostiziert und behandelt wurden (96, 171). Nicht teilnehmende Zentren sind eine Einschränkung bei retrospektiver Chartüberprüfung und aktiv prospektiver Befragung (162, 166). Studien, welche alleinig auf Daten aus dem stationären Sektor basieren, übergehen dabei den ambulanten Sektor (107, 163). Dabei werden inzidente Fälle, welche von ambulanten Ärzten diagnostiziert werden, nicht identifiziert. Dies trifft besonders für milde bis moderate Verlaufsformen zu. Zudem sind besonders Studien mit aktiver prospektiver Überwachung oft auf die freiwillig ausgefüllten Fragebögen der teilnehmenden Ärzte angewiesen und Fälle können dabei durch Versäumnis verpasst werden (131, 162). Unter diesen angegebenen Studien wird eine maximale pädiatrische CED von 12,7/100.000 aus Ungarn angegeben (155).

Studien, die Daten aus dem Gesundheitswesen verwenden, vermeiden die Probleme unvollständiger Stichprobenrahmen und Berichtsverzerrungen. Es gibt 4 Studien zusätzlich zu dieser Studie, welche Gesundheitsdaten zur Fallermittlung bei Kindern bis 17,9 Jahren verwenden (siehe Tabelle 11). Diese vier

Studien nutzten gesundheitsadministrative Daten, um die Inzidenz zu kalkulieren. Für 2009 wurde eine ähnliche Inzidenz wie in Kanada beobachtet. In früheren Jahren waren die Inzidenzschätzungen in allen anderen Ländern niedriger gewesen, mit Ausnahme von Finnland im Jahr 2003.

Tabelle 11: Internationale pädiatrische CED-Inzidenzen von Studien mit Gesundheitsdaten und derselben Altersspanne von 0-17 Jahren. Sortiert nach Studienzeitraum. Inzidenzen von CED pro 100.000 Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren pro Jahr angegeben. *Kalkulierte CED-Inzidenzen durch Summation der Subtypen.

LAND	STUDIEN- ZEITRAUM	N	INZIDENZ PRO 100.000 PRO JAHR		
			JAHR	CED	95 %-KI
Finnland (146)	1987-2003	1880	1987-2003	9,6	9,2-10,1
			1987	4,8	3,6-6,3
			2003	15,0	12,8-17,4
Kanada (102) -Ontario	1991-2005	3169	1994	9,5	8,4-10,8
			2005	11,4	10,2-12,7
Kanada (167) -Ontario	1994-2009	7143	1994	9,4	8,2-10,8
			2009	13,2	11,9-14,6
USA (164) Kalifornien	1996-2006	523	1996-2006	*6,4	
			1996	*4,0	
			2006	*9,2	
Deutschland -Diese Studie	2006-2015	151	2009	13,65	11,63-16,01
		187	2012	17,41	15,08-20,10

Aufgrund der Verfügbarkeit der Krankenkassendaten von 2006 bis 2015 und des verwendeten Algorithmus, war es leider nur möglich die Inzidenzraten zwischen 3 Jahren zu vergleichen. Die beobachtete Zunahme der Inzidenz in diesen drei Jahren war vergleichbar mit der Zunahme in Frankreich (170). Die Inzidenz von 2012 erscheint höher zu sein als von 2009, jedoch überlappen die zugehörigen 95 %-KI. Daher bietet diese Studie keine weitere eigene Evidenz bezüglich einer zeitlichen Entwicklung der pädiatrischen CED Inzidenz in Deutschland.

Unterschiede in der PIBD-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen können auch auf Unterschiede in der Altersstruktur der Vergleichspopulationen zurück-

zuführen sein. Änderungen der Geburtenrate können Unterschiede in der Altersstruktur der Bevölkerung bedingen, wohingegen unterschiedliche, jedoch konstante Geburtenraten keine Änderungen in der Altersstruktur der Bevölkerung hervorrufen werden. Ein Anstieg der Geburtenrate während des Studienzeitraumes führt zu einem höheren Anteil von jüngeren Kindern, was niedrigere Schätzungen zur Folge hätte, während ein Rückgang der Geburtenrate über den Studienzeitraum zu einem höheren Anteil älterer Kinder und damit zu einer höheren pädiatrischen CED Inzidenz und Prävalenzschätzung führt. Für die 4 auf Gesundheitsdaten basierenden wissenschaftlichen Publikationen wurden die Geburtenraten der entsprechenden Länder für den Studienzeitraum und die 17 vorangegangenen Jahre untersucht (siehe Anhang Abbildung 1). In Kanada fiel die Geburtenrate während der beobachteten Periode - dies könnte zu einer erhöhten pädiatrischen CED Inzidenz führen. Die finnische Geburtenrate zeigte im Beobachtungszeitraum keinen eindeutigen Trend. In den USA wurde ein Anstieg der Geburtenrate verzeichnet, was eine erniedrigte CED Inzidenz hervorrufen könnte. In Deutschland war die Geburtenrate außer 1997 und den folgenden 3 Jahren mit niedrigeren Werten, stabil. Demzufolge sind die hohen Inzidenzen und Prävalenzen in Deutschland kaum mit einem höheren Anteil von 15- bis 17-jährigen Kindern in der Studienpopulation erklären.

Bedauerlicherweise enthält der BARMER GEK-Datensatz nur das Geburtsjahr. Durch die Einbeziehung von Kindern, die 1995 geboren und bis 2012 verfolgt wurden, hatten nur diejenigen, die am 1. Januar.1995 geboren wurden ihr 17. Lebensjahres beendet, während diejenigen, die am 31. Dezember.1995 geboren wurden nur genau 16 Jahre alt waren. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der Geburt über das Jahr beträgt das Durchschnittsalter der Jugendlichen am Ende des Studienzeitraumes 17 Jahre und 6 Monate. Benchimol verwenden

dete in seinen Studien exakte Geburtsdaten und ermöglichten so eine Nachverfolgung bis zum Ende des 17. Lebensjahr (102, 167). Die Ungenauigkeit der Daten dieser Studie würde eine Tendenz zu niedrigeren Raten erklären.

Andere Faktoren, die Inzidenz und Prävalenz Schätzungen beeinflussen, können Unterschiede im ethnischen Hintergrund der Bevölkerung sein. Im Vereinigten Königreich und der Republik von Irland zum Beispiel litten asiatische Kinder zu einem größeren Anteil an CU als andere Kinder (124). Obwohl der ethnische Hintergrund in diesen Ländern zu einem Anstieg des Risikos von CED führen könnte, waren die beobachteten Inzidenzraten niedriger. In Kanada lebt ein größerer Anteil von Immigranten, und Immigranten hatten in durchgeführten Studien eine niedrigere CED Inzidenz als Einheimische. Jedoch spielte das Alter bei Auswanderung eine Rolle. So hatten jüngere Immigrantenkinder ein höheres Risiko an CED zu erkranken als ältere Immigrantenkinder (172). Insgesamt ist der Effekt des ethnischen Hintergrundes für die hohen deutschen Werte vernachlässigbar.

Einige Umweltfaktoren sind bisher bekannt als Einflussfaktoren für CED, zum Beispiel das Rauchen (28). Daten bezüglich spezifischer Risikofaktoren für pädiatrische CED sind mehrdeutig (34, 35, 37, 38, 42). Umweltfaktoren können über Zeit und zwischen unterschiedlichen Ländern variieren. Diese und andere Faktoren, wie ein erhöhtes Bewusstsein pädiatrischer CED und verbesserte Diagnostik, könnten für den offensichtlichen Anstieg der pädiatrischen CED Inzidenz im Zeitverlauf verantwortlich sein.

5.2 Kumulative Inzidenz und altersspezifische Prävalenz

Aufgrund des chronischen Charakters chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist eine vollkommene Heilung ausgeschlossen und dank der verbesserten Behandlung letale Fälle in der Kindheit sehr selten. Daher sollte die kumulative

Inzidenz der altersspezifischen Prävalenz entsprechen. Nur Patienten mit Arztkontakt 2012 bezüglich CED konnten als potentielle CED-Fälle gewertet werden. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass nicht alle CED-Fälle registriert werden konnten. Dies trifft besonders auf prävalente Fälle mit milder Verlaufsform oder stabilem Remissionszustand ohne medikamentöse Behandlung zu. Zwar werden in der Langzeitbetreuung Kontrolluntersuchungen mindestens alle drei Monate bei einem Kindergastroenterologen empfohlen (51). Die scheinbar zunehmende Diskrepanz zwischen der kumulativen Inzidenz und den prävalenten Fällen bei Jungen in der Pubertät und im Jugendalter könnte somit ein Indikator für die Nichteinhaltung der Empfehlungen für die CED Behandlung bei Jungen sein. Andere Studien berichten ebenfalls über ein zunehmendes Risiko von Non-Adhärenz der medikamentösen Behandlung bei Jugendlichen, ohne jedoch einen Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen zu können (173, 174). Eine wichtige Rolle solle dabei die emotionale Stabilität und Verhaltensstruktur der Kinder und Jugendlichen spielen (173). Gerade Jugendliche befinden sich in einer sensiblen Lebensphase der sozialen und beruflichen Identitätsfindung mit dem Streben nach mehr Autonomie. Die Erscheinungsform der Erkrankungen und die ungünstigen Nebenwirkungen der Medikamente können für die Jugendlichen beschämend sein (174) und gerade dem Wunsch „dazu zu gehören“ widersprechen. Eine fehlende Krankheitseinsicht und Behandlungs-Non-Adhärenz könnten die Folge sein. Eine schlechtere Adhärenz der Behandlungs- und Langzeitbetreuungsempfehlungen bei Jungen könnte eine Erklärung dafür sein, dass die um circa 30% höhere Quote für den Verzicht auf einen Arztbesuch (und somit zum prävalenten Fall werden) in pubertären Jahren bei Jungen im Vergleich zu Mädchen liegt.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Zu den Stärken der Arbeit zählt die Verwendung von Krankenkassendaten wodurch eine vollständige Fallermittlung in den Daten gewährleistet ist. Probleme, hervorgerufen durch einen spezifischen Studienaufbau zur Fallermittlung, werden vermieden. Eine Verzerrung durch Nicht-Teilnahme (Non-response) und selektives Erinnern (Recall Bias) besteht bei der Verwendung von Routinedaten von Krankenkassen nicht (99). Darüber hinaus wurde eine validierte Falldefinition mit einer Spezifität für IBD von 99,5 % verwendet (102).

Die externe Validität der BARMER GEK-Daten kann ein Problem darstellen. Ungefähr 8,2 % aller in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen < 18 Jahren im Jahr 2012 waren bei der BARMER GEK versichert und wurden in die Studie eingeschlossen (101). Unter diesen ist die Demographie ähnlich dem deutschen Durchschnitt (siehe Anhang Tabelle 3). Es kann jedoch zu soziodemographischen Unterschieden zwischen den gesetzlichen Krankenkassen kommen. In Deutschland existieren circa 115 gesetzliche Krankenkassen, deren Versichertenstruktur sich noch immer aufgrund der historischen, automatischen Zuordnung je nach ausgeübten Berufen ergibt bzw. unterscheidet. Eine Wahlfreiheit zwischen den gesetzlichen Krankenkassen besteht erst seit 1996. Daher ist die Versichertenstruktur der gesetzlichen, deutschen Krankenkassen nicht grundsätzlich repräsentativ für Deutschland. Zudem könnten soziodemographische Unterschiede zwischen den einzelnen Krankenkassen vorliegen, wobei die BARMER GEK größtenteils dem Bundesdurchschnitt entspricht (99).

Wie alle Studien, die Prävalenz und Inzidenz Schätzungen auf Grundlage von ärztlichen Diagnosen durchführen, werden Patienten systematisch nicht erfasst, die das Gesundheitssystem nicht in Anspruch nehmen oder ausschließlich in der alternativen Medizin Hilfe suchen.

Der benötigte 3-Jahresrückblick, zur Unterscheidung zwischen inzidenten und prävalenten Fällen, ohne Arztkontakt bezüglich CED könnte zu einer Überschätzung der inzidenten Fälle führen, falls prävalente Fälle in den vorherigen 3 Jahren keinen Arztkontakt bezüglich ihrer CED hatten. Diese könnten dann als inzidente Fälle missklassifiziert werden. Der auf Expertenmeinungen basierende 3-Jahresrückblick des Algorithmus wurde mit einer 95%igen Sicherheit, inzidente von prävalenten Fällen unterscheiden zu können, angegeben (102, 167).

Der Anteil der CED-u-Fälle (6,9 %) ist vergleichbar mit Daten aus dem deutschen CEDATA-GPGE-Register, über 6,7 % von CED-u-Fälle unter pädiatrischen CED berichten (54). Der Anteil der CI (0,4 %) in dieser Studie war niedriger als in einer Meta-Analyse, die einen Anteil von etwa 10 % von CI unter pädiatrischen CED angibt (175). Dies könnte ein Artefakt im Zusammenhang mit dem deutschen Vergütungssystem für die Gesundheitsversorgung sein, welches für MC- und CU-ICD-Diagnosen eine höhere Bezahlung vorsieht als für CI. Darüber hinaus wurden Fälle mit zwei verschiedenen CED ICD-Diagnosen in ihrer Krankheitsgeschichte als CED-u bezeichnet, was aufgrund des schlecht definierten und sich überlappenden Charakters der Erkrankung CI häufiger vorkommt.

Etwa 71 % der pädiatrischen CED-Patienten hatten eine im BARMER GEK-Datensatz dokumentierte Koloskopie. Während der Anteil in den jüngeren Altersgruppen meist bei 100 % lag, war er in den älteren Altersgruppen niedriger. Bei diesen Patienten wird die Koloskopie eher in Praxen von Gastroenterologen oder ambulant in Krankenhäusern durchgeführt worden sein. Da die vorliegenden BARMER GEK-Gesundheitsdaten keine ambulant in Kliniken durchgeführten Koloskopien identifizieren, ist es plausibel, dass Informationen zur Koloskopie bei älteren Patienten fehlen. Die Verwendung der Falldefinition ohne Koloskopie ergab nur eine geringfügig niedrigere Prävalenz von 64,90/100.000 (95 %-KI: 60,25-69,90) als die Falldefinition mit Koloskopie von 66,29/100.000 (95 %-KI: 61,60-71,35). Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Inzidenz und die Prävalenz

dieser Arbeit, wesentlich höher ausfallen würden, wenn die Dokumentation der Koloskopie für alle Fälle zur Verfügung gestanden hätte.

5.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist die Inzidenz von pädiatrischen CED in Deutschland im Jahr 2012 die bisher höchste in der Literatur ausgewiesene Inzidenz, was wahrscheinlich auf einen säkularen Trend zur Erhöhung der Inzidenzraten für pädiatrischen CED zurückzuführen ist. Die in der Pubertät aufkommende niedrigere altersspezifische Prävalenz als kumulative Inzidenz bei Jungen weist auf eine unzureichende Nutzung des Gesundheitssystems bei heranwachsenden Jungen mit CED hin.

6. Zusammenfassung

Die Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. So existieren zahlreiche wissenschaftliche Publikationen aus aller Welt zur Epidemiologie der pädiatrischen CED. Die Datenlage bezüglich Inzidenz und Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ist spärlich.

Epidemiologische Daten sind notwendig um mit Hilfe der Inzidenz säkulare Änderungen des Risikos und Unterschiede im Risiko zwischen Bevölkerungsgruppen zu identifizieren. Prävalenzdaten sind erforderlich, um die Krankheitslast zu ermitteln und die verfügbaren Behandlungsressourcen an den nationalen Bedarf anzupassen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der pädiatrischen CED anhand von Gesundheitsdaten der Jahre 2006 bis 2015 der gesetzlichen Krankenkasse BARMER GEK. Die BARMER GEK ist eine der größten gesetzlichen Krankenkassen Deutschlands und versorgt etwa 10 % aller in Deutschland lebenden Kinder. Als Falldefinition wurde ein von Benchimol vorgeschlagener Algorithmus benutzt, welcher ebenfalls Studien zur pädiatrischen CED Inzidenz und Prävalenz in Kanada mit Gesundheitsdaten durchgeführt hat. Die Fallidentifikation erfolgte anhand der CED zugehörigen ICD Codes (MC K50., CU K51., CI K52.3), sowie den DRG und EBM Codes der Koloskopie. Dabei konnten die Jahre 2009 bis 2012 untersucht werden, da zur genauen Identifikation von CED-Fälle ein umgebender 6-Jahreszeitraum notwendig war. So wurden die 3 folgenden Jahre zur Validierung zwischen Verdachtsdiagnosen und echten Diagnosen verwendet. Dazu mussten die identifizierten Fälle eine bestimmte Anzahl an Arztkontakten bezüglich CED innerhalb dieser 3 Jahr vorwei-

sen. Die 3 vorangehenden Jahre wurden zur Unterscheidung zwischen inzidenten und prävalenten Fälle benötigt. Sollte kein Arztkontakt in diesen 3 Jahren bezüglich CED stattgefunden haben, wurde der Fall als inzident gewertet. Es erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche über PubMed und in den Referenzlisten relevanter Publikationen um einen internationalen Vergleich zu ermöglichen.

Insgesamt wurden 712 Patienten im Jahr 2012 und 582 Patienten im Jahr 2009 im Alter zwischen 0 bis 17,9 Jahren identifiziert. Von diesen wurden im Jahr 2012 187 Fälle und im Jahr 2009 151 Fälle als inzident gewertet. Dies führte zu einer pädiatrischen CED Prävalenz 66,29 (95 %-KI: 60,61-71,35) pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren und einer CED Inzidenz von 17,41 (95 %-KI: 15,08-20,10) pro 100.000 Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren pro Jahr. Für 2009 wurde eine CED Inzidenz von 13,65 (95 %-KI: 11,63-16,01) pro 100.000 Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren pro Jahr festgestellt. Ein zeitlicher Trend von 2009 zu 2012 konnte aufgrund von überlappenden 95 %-Konfidenzintervallen nicht bestätigt werden. Des Weiteren wurde eine signifikant höhere kumulative CED-Inzidenz als altersspezifische CED-Prävalenz bei Jungen als bei Mädchen festgestellt, welche sich besonders nach dem Eintritt in das Pubertätsalter entwickelte.

Mithilfe der Literaturrecherche wurden 69 Studien bezüglich Inzidenzen pädiatrischer CED identifiziert. Davon verfügten 19 Studien über die gleiche Altersspanne und 4 davon verwendeten Gesundheitsdaten als Datenquellen. Selbst nach Anpassung der Altersspanne blieben die Ergebnisse dieser Studie die höchsten pädiatrischen CED-Inzidenzen weltweit.

Mögliche Gründe für die hohe Inzidenz könnte die Aktualität der Daten sein, nachdem ein dauerhafter Anstieg der pädiatrischen CED-Inzidenzen bekannt ist. Des Weiteren spielt die Art der Datenquelle bei der Identifikation der CED-Fälle

eine wichtige Rolle. Mögliche unterschiedliche Umweltfaktoren, Bevölkerungsstrukturen und ethnische Hintergründe zwischen den verschiedenen Ländern können die Inzidenzen beeinflussen.

Die scheinbar zunehmende Diskrepanz zwischen der kumulativen Inzidenz und den prävalenten Fällen bei Jungen in der Pubertät und im Jugendalter könnte ein Indikator für die Nichteinhaltung der Empfehlungen für die CED Behandlung bei Jungen sein. Gerade Jugendliche befinden sich in einer sensiblen Lebensphase der sozialen und beruflichen Identitätsfindung mit dem Streben nach mehr Autonomie. Die Erscheinungsform der Erkrankungen und die ungünstigen Nebenwirkungen der Medikamente können für die Jugendlichen beschämend sein und gerade dem Wunsch „dazu zu gehören“ widersprechen. Eine fehlende Krankheitseinsicht und Behandlungs-Non-Adhärenz könnten die Folge sein.

Zusammenfassend ist die Inzidenz dieser Arbeit von pädiatrischen CED in Deutschland im Jahr 2012 die bisher höchste in der Literatur ausgewiesene Inzidenz, was wahrscheinlich auf einen säkularen Trend zur Erhöhung der Inzidenzraten für pädiatrischen CED zurückzuführen ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*. 1932;99(16):1323-9.
2. Crohn BB, Yunch AM. Ileojejunitis. *Annals of surgery*. 1941;113(3):371.
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. Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(3):254-61.
5. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(S2):S9-S11.
6. Saeed S, Kugathasan S. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatric inflammatory bowel disease*: Springer; 2008. p. 45-60.
7. Oliva-Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: the importance of the pediatric perspective. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(2):112-28.
8. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*. 1993;34(7):939-43.
9. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28(2):445-58.
10. Rodeck B, Zimmer K-P. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*: Springer; 2013.
11. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Harrisons Innere Medizin Bd 3*. 19: ABW Wissenschaftsverlag G; 2016. p. 2390-412.
12. 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.

13. Buderus S. Epidemiologie und klinische Besonderheiten der pädiatrischen CED. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2010;158(8):745-51.
14. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003;32(3):967-95.
15. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel J-F. IBD across the age spectrum [mdash] is it the same disease? *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(2):88-98.
16. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995-1000.
17. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8):2080.
18. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff P, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood: clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(2):139-47.
19. Levine A, De Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2012.
20. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *Journal of clinical pathology*. 1978;31(6):567-77.
21. 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. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19(Suppl A):5A-36A.
22. Russell RK, Satsangi J. Does IBD run in families? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14:S20-S1.
23. Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):346-61.

24. Russell R, Satsangi J. IBD: a family affair. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2004;18(3):525-39.
25. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. Inflammatory bowel diseases. 2007;13(11):1430-8.
26. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. The genetics of inflammatory bowel disease. The American journal of gastroenterology. 2007;102(12):2820.
27. 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.
28. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Digestive diseases and sciences. 1989;34(12):1841-54.
29. Koutroubakis I, Vlachonikolis I. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. The American journal of gastroenterology. 2000;95(1):171.
30. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. The American journal of gastroenterology. 2008;103(11):2925.
31. Cornish J, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. The American journal of gastroenterology. 2008;103(9):2394.
32. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(5):1342-52.
33. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. Gastroenterology & hepatology. 2010;6(5):339.
34. Sandler RS, Sandler DP, McDonnell CW, Wurzelmann JI. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis. American journal of epidemiology. 1992;135(6):603-8.
35. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. American Journal of Gastroenterology. 1993;88(3).

36. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
37. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(3):357-63.
38. Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ, Trebble TM, Sharer NM, Snook JA. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(5):529-34.
39. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-6.
40. Duggan A, Usmani I, Neal K, Logan R. Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut*. 1998;43(4):494-8.
41. Gilat T, Hacoen D, Lilos P, Langman M. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease: an international cooperative study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1987;22(8):1009-24.
42. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(5):1005.
43. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ: British Medical Journal*. 1989;298(6688):1617.
44. Hildebrand H, Malmberg P, Askling J, Ekblom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008;43(8):961-6.
45. Ekblom A, Adami H-O, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *American journal of epidemiology*. 1990;132(6):1111-9.
46. Persson P, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke - a case-control study. *Gut*. 1990;31(12):1377-81.

47. Rigas A, Rigas B, Glassman M, Yen Y-Y, 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.
48. Guariso G, Gasparetto M, Dalla Pozza LV, D'incà R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(6):698-707.
49. Kirschner B. Differences in the management of inflammatory bowel disease in children and adolescents compared to adults. *The Netherlands journal of medicine*. 1998;53(6):S13-S8.
50. Burbige EJ, Huang S-S, Bayless TM. Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents. *Pediatrics*. 1975;55(6):866-71.
51. Dabritz J, Gerner P, Enninger A, Classen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):331-8.
52. Spray C, DeBelle G, Murphy M. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatrica*. 2001;90(4):400-5.
53. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1550-60.
54. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller K-M, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(8):121.
55. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller K-M, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(3):467-73. e2.
56. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(7):581-9.

- 57.Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006;118(1):124-9.
- 58.Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2011;4(3):123-31.
- 59.Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(2):140-5.
- 60.Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145(1):166-75. e8.
- 61.Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(1):93.
- 62.Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(4):416-21.
- 63.Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1991;12(4):449.
- 64.Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32.
- 65.Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(8):1218-23.
- 66.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.

67. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):7-27.

68. 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.

69. Escher J. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):1-7.

70. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50:S1-S13.

71. Baumgart DC, Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):413-20.

72. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):93-108.

73. Canani RB, De Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42(1):9-15.

74. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatrica*. 2002;91(1):45-50.

75. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;33(1):14-22.

76. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115(4):822-9.

77. Castellaneta S, Afzal N, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch S, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;39(3):257-61.
78. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(4):443-8.
79. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(5):636-40.
80. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(6):839-49.
81. Ruemmele F, Veres G, Kolho K-L, Griffiths A, Levine A, Escher J, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
82. Reinehr T, Kersting M, Widhalm K. *Pädiatrische Ernährungsmedizin: Grundlagen und praktische Anwendung*: Schattauer Verlag; 2012.
83. Escher JC, Taminau JA, Nieuwenhuis EE, Büller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflammatory bowel diseases*. 2003;9(1):34-58.
84. Molodecky NA, Soon S, 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.
85. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1161-8.
86. Barton J, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut*. 1989;30(5):618-22.

87.Brandes J, Lorenz-Meyer H. Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1983;21(2):69.

88.Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1989;24(sup170):39-43.

89.Goebell H, Dirks E, Förster S, Strey B, Quebe-Fehling E. A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1994;6(11):1039-46.

90.Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980–1995; a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflammatory bowel diseases*. 1999;5(2):79-84.

91.Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1999;37(11):1079-84.

92.Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(9):917-23.

93.Dirks E, Förster S, Thom M, Quebe-Fehling E, Goebell H. Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area). *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1994;32(6):332-7.

94.Löffler A, Glados M. Data on the epidemiology of Crohn disease in the city of Cologne. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*: 1983). 1993;88(9):516-9.

95.Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(11):1325-35.

96.Hassan K, Cowan FJ, Jenkins HR. The incidence of childhood inflammatory bowel disease in Wales. *European journal of pediatrics*. 2000;159(4):261-3.

97.Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(11):995-1000.

98. Bundesregierung Deutschland. Beitragsbemessungsgrenzen der Kranken- und Rentenversicherung 2017
<https://www.bundesregierung.de/Content/DE/Artikel/2016/10/2016-10-12-bemessungsgrenzen-sozialversicherung.html>: Bundesregierung Deutschland; 2017 [updated 12.10.2016; cited 2017, October 6th].
99. Hoffmann F, Icks A. Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)). 2012;74(5):291-7.
100. BARMER GEK. Kerndaten der BARMER GEK, Stand 01.06.2015
<https://www.barmer.de/blob/28306/5db2d1953e30c2a8bff2c6ce4b637426/data/geschaefst-sbericht-2014.pdf2015> [cited 2017, August 23rd].
101. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, 31.12.2012, Altersjahre https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=23ED8210212D537241EDCF787C10D009.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1505294029304&step=22017 [updated 24.07.2017; cited 2017, September 13th].
102. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. Gut. 2009;58(11):1490-7.
103. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval estimation for a binomial proportion. Statistical science. 2001:101-17.
104. Ahmaida A, Al-Shaikhi S. Childhood Inflammatory Bowel Disease in Libya: Epidemiological and Clinical features. The Libyan journal of medicine. 2009;4(2):70-4.
105. El Mouzan MI, Abdullah AM, Al Habbal MT. Epidemiology of juvenile-onset inflammatory bowel disease in central Saudi Arabia. J Trop Pediatr. 2006;52(1):69-71.
106. Al-Qabandi WA, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Madda J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2011;17(5):323-7.

107. Chu HP, Logarajah V, Tan N, Phua KB. Paediatric inflammatory bowel disease in a multiracial Asian country. *Singapore medical journal*. 2013;54(4):201-5.
108. Wang XQ, Zhang Y, Xu CD, Jiang LR, Huang Y, Du HM, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):423-8.
109. El Mouzan MI, Saadah O, Al-Saleem K, Al Edreesi M, Hasosah M, Alanazi A, et al. Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a multicenter national study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1085-90.
110. Phavichitr N, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(3):329-32.
111. Yap J, Wesley A, Mouat S, Chin S. Paediatric inflammatory bowel disease in New Zealand. *The New Zealand medical journal*. 2008;121(1283):19-34.
112. Lopez RN, Appleton L, Garry RB, Day AS. Rising Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand, 1996-2015. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017.
113. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut*. 1989;30(5):618-22.
114. Olafsdottir EJ, Fluge G, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8(4):454-8.
115. Gottrand F, Colombel JF, Moreno L, Salomez JL, Farriaux JP, Cortot A. [Incidence of inflammatory bowel diseases in children in the Nord-Pas-de-Calais region]. *Arch Fr Pediatr*. 1991;48(1):25-8.
116. Hildebrand H, Fredrikzon B, Holmquist L, Kristiansson B, Lindquist B. Chronic inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;13(3):293-7.
117. Hildebrand H, Brydolf M, Holmquist L, Krantz I, Kristiansson B. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in children in south-western Sweden. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1994;83(6):640-5.
118. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 1996;74(5):460-1.

119. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. [Inflammatory bowel diseases in children]. *Ugeskrift for laeger*. 1998;160(39):5648-54.
120. Askling J, Grahnquist L, Ekbom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9185):1179.
121. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(3):259-64.
122. Tourtelier Y, Dabadie A, Tron I, Alexandre JL, Robaskiewicz M, Cruchant E, et al. [Incidence of inflammatory bowel disease in children in Brittany (1994-1997). Breton association of study and research on digestive system diseases (Abermad)]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2000;7(4):377-84.
123. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(12):1439-47.
124. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9262):1093-4.
125. Bentsen BS, Moum B, Ekbom A. Incidence of inflammatory bowel disease in children in southeastern Norway: a prospective population-based study 1990-94. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(5):540-5.
126. Urne FU, Paerregaard A. [Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998-2000]. *Ugeskrift for laeger*. 2002;164(49):5810-4.
127. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut*. 2003;52(10):1432-4.
128. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, et al. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1051-7.

129. Kolek A, Janout V, Tichy M, Grepl M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):362-3.
130. Stordal K, Jahnsen J, Bentsen BS, Moum B. Pediatric inflammatory bowel disease in southeastern Norway: a five-year follow-up study. *Digestion.* 2004;70(4):226-30.
131. Van der Zaag-Loonen H, Casparie M, Taminiau J, Escher J, Pereira RR, Derkx H. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999–2001. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2004;38(3):302-7.
132. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):49-55.
133. Ahmed M, Davies IH, Hood K, Jenkins HR. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child.* 2006;91(4):344-5.
134. Perminow G, Frigessi A, Rydning A, Nakstad B, Vatn MH. Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(12):1433-9.
135. Pozler O, Maly J, Bonova O, Dedek P, Fruhauf P, Havlickova A, et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):186-9.
136. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987–2003. *Inflammatory bowel diseases.* 2006;12(8):677-83.
137. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(6):1274-82.

138. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(9):1246-52.
139. Jakobsen C, Wewer V, Urne F, Andersen J, Faerk J, Kramer I, et al. Incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Danish children: Still rising or levelling out? *Journal of Crohn's & colitis*. 2008;2(2):152-7.
140. 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.
141. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis--a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(11):1291-301.
142. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion*. 2009;79(2):121-9.
143. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(5):579-86.
144. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):446-56.
145. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2541-50.
146. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1778-83.

147. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):999-1005.
148. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child.* 2012;97(7):590-4.
149. Agnarsson U, Bjornsson S, Johansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1399-404.
150. Malmberg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):29-34.
151. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996–2009): the SPIRIT registry. *Inflammatory bowel diseases.* 2012.
152. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szucs D, et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2013;57(5):576-82.
153. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbohm A, et al. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 - results from the IBD cohort of the Uppsala Region (ICURE). *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(9):e351-7.
154. Ashton JJ, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):659-64.
155. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, et al. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Digestive and Liver Disease.* 2014;46(5):405-11.
156. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbohm A, et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the

IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(3):215-22.

157. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(3):325-32.

158. Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *BioMed research international*. 2015;2015:921730.

159. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, et al. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016.

160. Lehtinen P, Pasanen K, Kolho KL, Auvinen A. Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Finland: An Environmental Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):65-70.

161. Schwarz J, Sykora J, Cvalinova D, Pomahacova R, Kleckova J, Kryl M, et al. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):4090-101.

162. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):525-31.

163. Grieci T, Bütter A. The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of Southwestern Ontario. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(5):977-80.

164. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(2):233-9. e1.

165. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(1):27-31.

166. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1218.
167. 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.
168. El-Matary W, Moroz SP, Bernstein CN. Inflammatory bowel disease in children of Manitoba: 30 years' experience of a tertiary center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):763-6.
169. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-34.
170. Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988-2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2017.
171. Sawczenko A, Lynn R, Sandhu B. Variations in initial assessment and management of inflammatory bowel disease across Great Britain and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(11):990-4.
172. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(4):553.
173. LeLeiko NS, Lobato D, Hagin S, McQuaid E, Seifer R, Kopel SJ, et al. Rates and predictors of oral medication adherence in pediatric patients with IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(4):832-9.
174. Spekhorst LM, Hummel TZ, Benninga MA, van Rhee PF, Kindermann A. Adherence to oral maintenance treatment in adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(2):264-70.
175. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD—a metaanalysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;3(4):277-81.

7. Literaturverzeichnis

176. World Bank Group. Fertility rate, total (births per woman).
https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?end=2012&locations=CA-DE-FI&name_desc=false&start=19602017 [updated 18.09.2017; cited 2017, September 30th].

8. Anhang

Anhang Tabelle 1: Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PDCAI) nach Hyams.

Auswertung: inaktiv (Remission): ≤ 10 Punkte; milde Aktivität: 10–30 Punkte; moderate bis schwere Aktivität: 30–100 Punkte. (10, 63)

Kriterium	Merkmal	Punkte	
Klinische Symptomatik der letzten Woche			
Bauchschmerzen	Keine	0	
	Gering, kurz, die täglichen Aktivitäten nicht behindernd	5	
	Moderat bis schwer, täglich, länger anhaltend, nachts, die täglichen Aktivitäten beeinträchtigend	10	
Stuhlgang	0-1 wässrige Stühle am Tag, nicht blutig	0	
	Bis 2 geformte und leicht blutige oder 2-5 wässrige Stühle am Tag	5	
	Blutige oder ≥ 6 wässrige Stühle am Tag oder nächtliche Diarrhoen	10	
Allgemeinzustand	Gut, keine Einschränkung der Aktivität	0	
	Leicht reduziert, gelegentliche Einschränkung altersentsprechender Aktivität	5	
	Schlecht, deutliche Einschränkung der Aktivität	10	
Laborbefunde			
Hämatokrit	< 11 Jahre	> 33	0
		28-32	2,5
		< 28	5
	Mädchen, 11-19 Jahre	≥ 34	0
		29-33	2,5
		< 29	5
	Jungen, 11-14 Jahre	≥ 35	0
		30-34	2,5
		< 30	5
	Jungen, 15-19 Jahre	≥ 37	0
		32-36	2,5
		< 32	5
BSG (mm/h)	< 20	0	
	20-50	2,5	
	> 50	5	
Albuminkonzentration (g/dl)	$\geq 3,5$	0	
	3,1-3,4	5	
	$\leq 3,0$	10	
Körperliche Untersuchung			
Entwicklung des Körpergewichts während 4-6 Monate	Gewichtszunahme oder gewollt gleichbleibendes Gewicht bzw. gewollter Gewichtsverlust	0	
	Ungewollt gleichbleibendes Gewicht bzw. ungewollter Gewichtsverlust (von 1-9%)	5	

8. Anhang

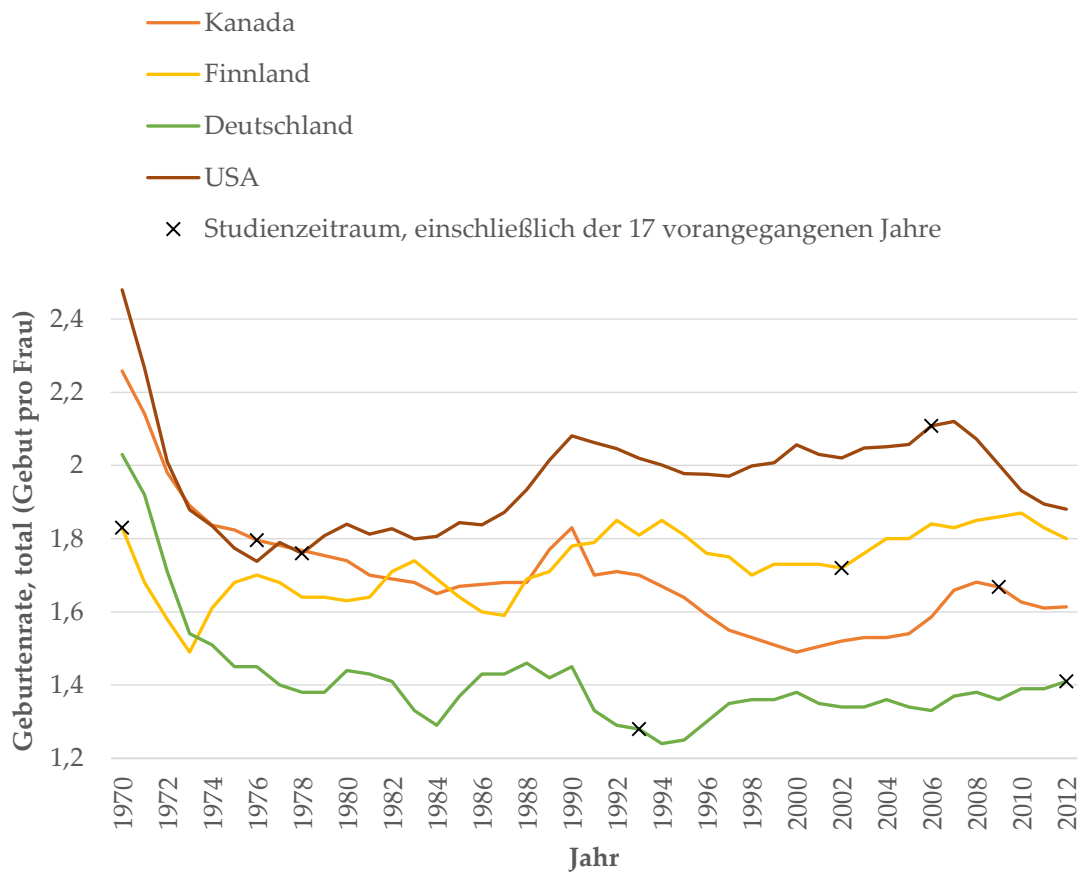
	Gewichtsverlust von $\geq 10\%$	10
Entwicklung der Körperlänge während 6-12 Monaten	Absinken um < 1 Perzentile	0
	Absinken um ≥ 1 , jedoch < 2 Perzentilen	5
	Absinken um ≥ 2 Perzentilen	10
Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit während 6-12 Monaten	Verminderung um ≤ 1 Standardabweichung	0
	Verminderung um > 1 , jedoch < 2 Standardabweichungen	5
	Verminderung um ≥ 2 Standardabweichungen	10
Abdomen	Unauffällig, keine Resistenz, keine Abwehrspannung	0
	Schmerzhafte Abwehrspannung oder schmerzlose Resistenz	5
	Schmerzhafte Resistenz	10
Perianalbereich	Unauffällig, asymptomatische Anhängsel	0
	1-2 indolente Fisteln, wenig sezernierend; keine Druckdolenz	5
	Aktive Fisteln, deutlich sezernierend; Druckdolenz oder Abszess	10
Extraintestinale Manifestationen: – Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ für 3 Tage in der vorherigen Woche – Arthritis – Uveitis – Erythema nodosum – Pyoderma gangraenosum	Keine	0
	1	5
	≥ 2	10

Anhang Tabelle 2: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) nach Turner.
Für die Beurteilung sollten die Symptome der letzten zwei Tage erfragt werden. Beurteilung: Remission: < 10 Punkte, schwerer Schub: > 65 (64, 65).

Kriterium	Punkt- wert
Bauchschmerzen	
Keine	0
Leichte	5
Starke	10
Rektaler Blutabgang	
Nein	0
Geringe Menge bei weniger als der Hälfte der Darmentleerungen	10
Geringe Menge, aber bei mehr als der Hälfte der Darmentleerungen	20
Große, mehr als 50 % der Stuhlmenge ausmachende Menge	30
Überwiegende Stuhlkonsistenz	
Geformt	0
Teilweise geformt	5
Durchfall	10
Anzahl der Entleerungen pro 24 h	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
> 8	15
Nächtliche Entleerung	
Nein	0
Ja	10
Alltagsaktivität	
Keine Einschränkungen	0
Gelegentliche Einschränkungen	5
Deutliche Einschränkungen	10

Anhang Tabelle 3: Bevölkerungsstruktur der 0-17-jährigen in Deutschland 2012 Versicherungsstruktur der 0-17-jährigen der BARMER GEK in 2012 im Vergleich. (101)

ALTER	DEUTSCHLAND 2012		BARMER GEK 2012	
	Bevölkerung	% von Gesamt	Versicherte	% von Gesamt
< 1 Jahr	674.411	5,15 %	58.675	5,46 %
1-jährig	665.848	5,09 %	55.639	5,18 %
2-jährig	684.310	5,23 %	54.729	5,10 %
3-jährig	674.000	5,15 %	51.078	4,76 %
4-jährig	693.673	5,30 %	50.525	4,70 %
5-jährig	693.323	5,30 %	51.210	4,77 %
6-jährig	679.924	5,19 %	51.260	4,77 %
7-jährig	690.255	5,27 %	53.195	4,95 %
8-jährig	708.941	5,42 %	56.425	5,25 %
9-jährig	709.866	5,42 %	58.563	5,45 %
10-jährig	723.162	5,52 %	61.805	5,75 %
11-jährig	740.709	5,66 %	64.534	6,01 %
12-jährig	774.419	5,92 %	68.774	6,40 %
13-jährig	776.505	5,93 %	68.795	6,41 %
14-jährig	793.557	6,06 %	68.991	6,42 %
15-jährig	819.081	6,26 %	69.171	6,44 %
16-jährig	806.180	6,16 %	67.107	6,25 %
17-jährig	782.723	5,98 %	63.554	5,92 %
Gesamt	13.090.887		1.074.030	



Anhang Abbildung 1: Geburtenrate, total (Geburten pro Frau) in Kanada, Finnland, Deutschland und USA von 1970 bis 2012. Die Kreuze kennzeichnen die jeweilige Studienperiode, einschließlich der 17 vorangegangenen Jahre des Landes. (176)

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Symptomatik vor oder bei CED-Diagnose	10
Abbildung 2: Altersspezifische CED, MC und CU Inzidenzen der Kinder und Jugendlichen der BARMER GEK pro 100.000 versicherter Kinder oder Jugendlicher der jeweiligen Altersgruppe im Jahr 2012.....	35
Abbildung 3: Dokumentierte Koloskopie bei inzidenten pädiatrischen CED-Fällen < 18 Jahren verglichen mit allen inzidenten pädiatrischen CED-Fällen < 18 Jahren im Jahr 2012 der BARMER GEK.....	37
Abbildung 4 a & b: Kumulative CED Inzidenz (a: männlich, b: weiblich) pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen im Vergleich mit der altersspezifischen CED Prävalenz (a: männlich, b: weiblich) pro 100.000 versicherten Kindern oder Jugendlichen der jeweiligen Altersgruppe.	38
Abbildung 5: Flussdiagramm der inkludierten und exkludierten Publikationen.....	39
Anhang Abbildung 1: Geburtenrate, total (Geburten pro Frau) in Kanada, Finnland, Deutschland und USA von 1970 bis 2012.....	78

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Meta-Analysen: Umwelteinflüsse für Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa im Erwachsenenalter.....	6
Tabelle 2: Mögliche Einflussfaktoren auf pädiatrische CED.	8
Tabelle 3: Extraintestinale Manifestationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	11
Tabelle 4: Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern.....	19
Tabelle 5: Therapie bei pädiatrischen MC und CU nach Empfehlung der ESPGHAN/ ECCO.	23
Tabelle 6: BARMER GEK Versicherte im Jahr 2012 von 0 bis 17 Jahre.....	30
Tabelle 7: Prävalenz von CED, MC und CU der BARMER GEK versicherten Kindern und Jugendlichen pro 100.000 Versicherten < 18 Jahren von 2012....	33
Tabelle 8: Inzidenz von CED, MC und CU der BARMER GEK versicherten Kindern und Jugendlichen pro 100.000 Versicherten/Jahr von 2012.....	34
Tabelle 9: Inzidenz der unterschiedlichen Altersspannen von CED, MC und CU der BARMER GEK versicherten Kinder und Jugendlichen je 100.000 Versicherten/Jahr von 2012.	36
Tabelle 10: Internationale pädiatrische CED-Inzidenzen.	40
Tabelle 11: Internationale pädiatrische CED-Inzidenzen von Studien mit Gesundheitsdaten und derselben Altersspanne von 0-17 Jahren.....	46
Anhang Tabelle 1: Pediatric Crohn’s Disease Activity Index (PDCAI) nach Hyams.	74
Anhang Tabelle 2: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) nach Turner.	76

**Anhang Tabelle 3: Bevölkerungsstruktur der 0-17-jährigen in Deutschland
2012 Versichertenstruktur der 0-17-jährigen der BARMER GEK in 2012 im
Vergleich. 77**

8.3 Danksagung

Ich bin total überwältigt von der Fertigstellung der Arbeit und es gibt so viele Menschen die mich auf diesem Weg begleitet haben und meinen ganzen Dank verdienen.

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer **Professor Rüdiger von Kries** bedanken, der mich aufgenommen hat, mit mir gemeinsam ein Thema erarbeitet hat, mehr an mein Potential geglaubt hat als ich selber, mich über mich hinauswachsen lassen hat und mir immer mit Rat zur Seite stand. Ohne ihn hätte ich mich in den kleinsten Details verloren und diese Arbeit niemals so schnell zustande gebracht.

Bei Fragen jeglicher Art war **Lucia** immer für mich da. Mit einer unergründlichen Geduld hat sie die Berechnungen der Barmer Daten immer wieder aufs Neue vorgenommen, wenn sich Kleinigkeiten geändert haben – was nicht allzu selten vorgekommen ist. Danke, dass du jede noch so kleine Vorstellung von mir umgesetzt hast und meine Doktorarbeit mitbetreut hast.

Der **Barmer Krankenkasse** danke ich für die Bereitstellung der Versichertendaten, ohne diese eine Auswertung und diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ohne die Beratung und kritische Meinung von **Professor Sibylle Koletzko** wäre dieses Projekt wohl niemals zustande gekommen. Durch ihre Erfahrungen und Kenntnisse hat sie die Arbeit vielmals gelenkt und vorangebracht.

Aber was ist das Leben ohne Freunde und Familie... ohne euch hätte ich das alles nicht gemeistert.

Besonders dankbar bin ich den **Holis** und dem **Quatro**, die sich all mein Gejammer und Höhenflüge angehört haben, mit mir gelacht haben, mich in der Zeit durchgefüttert und den ein oder anderen Drink ausgegeben haben. Ihr habt mir so viel Kraft gegeben und so überzeugt an mich geglaubt, wenn ich es nicht mehr tat. Danke für die Stunden im Englischen, im Eisbach, beim Football und Serien schauen, beim Volleyball und Badminton spielen, beim Pandemic und (Prosecco-)UNO zocken, die (übertrieben) langen Kaffee-Pausen und Partys. Was für die wundervolle und unvergessliche Zeit.

Ohne dich **Vreni**, hätte ich nicht das Zutrauen in mich gehabt mit einer Doktorarbeit zu beginnen. Dein unerschütterliche Vertrauen in mich und mein Können, dein grenzenlose Verständnis und deine liebevolle Art rühren mich zu Tränen. Nie werde ich unsere gemeinsamen Stunden in der Bib, das vorzügliche Mensa-

Essen, die süffigen Nachtschichten mit Rotwein, die Playlists und unsere Crazy-Moments vergessen. Ich würde das immer wieder aufs Neue mit dir durchmachen! Danke, dass du immer für mich das bist!

Ich bin so unglaublich dankbar, dass **meine Familie** mich bei allen (guten wie schlechten) Entscheidungen uneingeschränkt unterstützt und hinter mir steht. Euer Glauben und euer Stolz lassen mich jede Aufgabe meistern. Besonders **meinen Eltern** möchte ich danken, ohne deren Erziehung, Förder- und Forderung ich nie diesen Weg eingeschlagen hätte und welche mir alle Türen dieser Welt öffnen würden, wenn sie denn könnten. Ohne die Unterstützung von meinem **Papske** wäre es mir eine Promotion nicht möglich gewesen. Und ohne die Korrektur von **Nico** würde diese Arbeit voller Komma-, Genitiv- und Dativfehler stecken, danke für deine unermüdliche Hilfe und Durchhaltevermögen, obwohl du dich im Themenbereich Medizin nicht auskennst.

Mein größter Dank gilt meinem **Lorenz** - ich kann meinen Dank gar nicht in Worte fassen...

Danke, dass ich mich immer auf dich verlassen konnte.

Danke, dass du trotz deiner stressigen Arbeit mich nie vergessen hast.

Danke, dass du mich bemitleidetest hast, wenn ich es gebraucht habe.

Danke, dass du immer wusstest wie du mir neuen Mut machen konntest.

Danke, dass du mich auf die Tiefen einer Doktorarbeit vorbereitet hast.

Danke, dass du mich immer zum Lachen bringen konntest.

Danke für deine Ratschläge – egal ob ich diese angenommen oder ignoriert habe.

Danke für die getrockneten Tränen und tröstenden Worte.

Danke für deine uneingeschränkte Liebe!

8.4 Eidesstattliche Versicherung

Wittig, Regina Sonja

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland“

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, den 03.01.2019

Ort, Datum

Regina Sonja Wittig

Unterschrift Doktorandin