

**Analyse der Behandlungssituationen und -ergebnisse einer
anti-TNF-Therapie bei Patienten unter 18 Jahren mit Morbus
Crohn und Colitis Ulcerosa auf Grundlage des CEDATA
Registers**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ibrahim, Gentiana

aus Limburg, Deutschland

Gießen (2024)



Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Gutachter: Prof. Dr. med. Jan de Laffolie

Gutachterin: Prof. Dr. med. Elke Roeb

Tag der Disputation: 07.05.2025

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
1 EINLEITUNG	1 -
1.1 HINTERGRUND DER STUDIE	- 1 -
1.2 MORBUS CROHN BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTEN	- 3 -
1.2.1 Definition	- 3 -
1.2.2 Epidemiologie	- 3 -
1.2.3 Ätiologie	- 3 -
1.2.4 Symptomatik	- 5 -
1.2.5 Diagnostik	- 6 -
1.2.6 Therapie	- 8 -
1.3 COLITIS ULCEROSA BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTEN	13
1.3.1 Definition	13
1.3.2 Epidemiologie	13
1.3.3 Ätiologie	14
1.3.4 Symptomatik	14
1.3.5 Diagnostik	15
1.3.6 Therapie	15
1.4 TNF- α -THERAPIE	19
1.4.1 Infliximab	20
1.4.2 Adalimumab	21
1.4.3 Weitere Biologika bei adulten Patienten mit CED	22
2 AUFGABENSTELLUNG	24
2.5 ZIEL DER STUDIE	24
3 MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 CEDATA-GPGE	25
3.2 PATIENTENKOLLEKTIVE	25
1.5 STATISTIK	28
4 ERGEBNISSE	30
4.1 GRUPPE: INFLIXIMAB	30
4.1.1 Gruppe 1a - Zeitraum vor der Infliximab-Therapie	30
4.1.2 Gruppe 1b und 1c	37
4.2 GRUPPE: ADALIMUMAB	52
4.2.1 Gruppe 2a - Zeitraum vor der Adalimumab-Therapie	52
4.2.2 Gruppe 2b und 2c	59

5	DISKUSSION	73
5.1	WIE GROß IST DER PROZENTSATZ DER DIAGNOSTIZIERTEN FÄLLE VON MC UND CU BEI PATIENTEN, DIE EINE THERAPIE MIT DEN BIOLOGIKA INFLIXIMAB BZW. ADALIMUMAB ERHALTEN?.....	73
5.2	WELCHE KLINISCHEN CHARAKTERISTIKA STELLEN SICH BEI DEM HIER UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIV DAR?	75
5.2.1	<i>Welches Diagnosealter haben Patienten des untersuchten Kollektivs?</i>	75
5.2.2	<i>Welche Unterschiede zeigen sich zwischen dem untersuchten weiblichen und männlichen Patientenkollektiv?</i>	75
5.3	WELCHE ANAMNESTISCHEN SYMPTOME, BEFUNDE UND VORTHERAPIEN LIEGEN BEI DEN UNTERSUCHTEN PATIENTENGRUPPEN MIT INFLIXIMAB BZW. ADALIMUMAB IN DER THERAPIE VOR?	76
5.3.1	<i>Was sind typische Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?</i>	76
5.3.2	<i>Wie häufig treten Wachstumsstörungen auf und wie verändert sich dies unter Infliximab bzw. Adalimumab?</i>	77
5.3.3	<i>Welche Therapien erhalten die untersuchten Patienten vor dem Beginn mit Infliximab bzw. Adalimumab?</i>	79
5.3.4	<i>Wie verändert sich der Einsatz von Kortikoiden seit der Etablierung von Infliximab und Adalimumab?</i>	80
5.4	WIE LANGE NACH DIAGNOSESTELLUNG ERHALTEN DIE UNTERSUCHTEN PATIENTEN EINE THERAPIE MIT INFLIXIMAB BZW. ADALIMUMAB? WIRD EINE THERAPIE MIT INFLIXIMAB BEI POPO-POSITIVEN PATIENTEN AB 2018 FRÜHER INDIZIERT?	81
5.5	WIE VERÄNDERT SICH DIE AKTIVITÄT VON CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN (CED) UNTER THERAPIE BEI DEN UNTERSUCHTEN PATIENTENGRUPPEN?	83
5.6	FÜR WIE LANGE ERFOLGT DURCHSCHNITTLLICH EINE ANTI-TNF- THERAPIE BEI DEN UNTERSUCHTEN PATIENTEN?	88
5.7	WANN UND AUS WELCHEM GRUND KOMMT ES ZU EINEM THERAPIEABBRUCH MIT INFLIXIMAB BZW. ADALIMUMAB BEI DEN UNTERSUCHTEN PATIENTENGRUPPEN?	89
6	SCHWACHSTELLEN/LIMITIERUNGEN	92
7	ZUSAMMENFASSUNG	93
8	ABSTRACT	95
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	97
	TABELLENVERZEICHNIS	99
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	100
	ANHANG	A
	ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	J
	DANKSAGUNG	K
9	LITERATURVERZEICHNIS	L

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) nehmen in der Inzidenz nicht nur bei Erwachsenen zu, auch immer mehr pädiatrische Patienten sind davon betroffen. Das SPIRIT-Register aus Spanien sammelte Daten von 2100 pädiatrischen Patienten mit CED im Zeitraum von 1996 bis 2009 und zeigte eine Zunahme der Inzidenz von 0,97 auf 2,8 pro 100.000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren [Kapoor et al., 2016]. Bei 25 % der Patienten mit einer CED tritt die Erkrankung bereits im Alter von unter 18 Jahren auf [Kapoor et al., 2016]. In Deutschland beträgt die Inzidenzrate der CED 5-11 pro 100 000 Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren [Buderus et al., 2015]. Bei einer Bevölkerungszahl von ca. 13,3 Mio. Kindern und Jugendlichen (Stand 2015) errechnet sich eine Neuerkrankungsrate von 665 bis 1.463 Patienten pro Jahr [Bundesamt]. Doch nicht nur die zunehmende Häufigkeit der CED, sondern auch die Folgen der Erkrankung für die pädiatrischen Patienten zeigen die Dringlichkeit einer effektiven Behandlung auf.

Die Symptomatik der CED bei Erwachsenen unterscheidet sich in vielen Hinsichten von denen der pädiatrischen Patienten. Die Auswertung der Registerdaten von Buderus et al. zeigt beispielsweise, dass Kinder und Jugendliche bereits bei Erstmanifestation einen ausgedehnteren Befall aufweisen als Erwachsene. Zu den typischen Initialsymptomen bei Kindern und Jugendlichen gehören abdominelle Schmerzen [Buderus et al., 2015]. Durch die immer wieder auftretenden Schmerzen, den daraus folgenden Aktivitätseinschränkungen und langwierigen Krankenhausaufenthalten, kommt es zum Rückzug der Kinder aus dem Lebensalltag. Aus diesen körperlichen und psychischen Belastungen resultieren weiterhin Störungen des körperlichen Wachstums und der Entwicklung [Coburn et al., 2020]. Daher ist es erforderlich den Kindern und Jugendlichen mit einer CED so früh wie möglich eine angemessene Therapie zur Verfügung zu stellen, um Folgen zu vermeiden ohne eine Übertherapie durchzuführen. Das Ziel ist eine stratifizierte und dem Risikoprofil und der Prognose angepasste "personalisierte" Therapie. Demzufolge sind eine Verbesserung der Diagnostik, eine Methodik zur frühzeitigen Erkrankungserkennung und das Finden einer effizienten, an die Prognose angepassten, Therapie wünschenswert.

Zu den häufigsten CED gehören der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU). Bei mangelnder Zuordnung einer Erkrankung in eine der beiden Diagnosen wird diese

als Kolitis Indeterminata (CI), neuer inflammatory bowel disease unclassified (IBDU), bezeichnet [Buderus, 2010]. Zu beiden CED existieren therapeutische Leitlinien, die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden. Dabei werden verschiedene Medikamentengruppen (u.a. Kortikoide, Immunmodulatoren, Biologika) unter Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen eingesetzt. Eine große Rolle spielen dabei Kortikoide, welche eine antiinflammatorische Wirkung haben und somit zu einer raschen Verbesserung der Symptomatik führen. Aufgrund vieler Nebenwirkungen, v.a. Entwicklungsstörungen, wird empfohlen, eine hohe Dosis und lange Dauer an Kortikoiden zu meiden (Abbildung 1) [Wehkamp et al., 2016]. Mit dem Ziel der Reduzierung von Nebenwirkungen werden bei der Therapie u.a. Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antikörper und Immunmodulatoren, wie Thiopurine und Methotrexat (MTX) eingesetzt. Insbesondere die Anwendung von TNF- α -Antikörpern in der Therapie der CED hat zu einem großen Fortschritt in der Behandlung geführt [Raffaella Franca et al., 2019]. Obwohl eine effektive Wirkung und eine ausreichende Sicherheit in mehreren Studien nachgewiesen wurden, kommt es zum verzögerten Einsatz dieser Substanzgruppe. Ein Grund hierfür ist, dass Eltern trotz ärztlicher Empfehlung wegen der potenziellen Nebenwirkungen oftmals die gute Wirksamkeit unterschätzen und somit die Therapieentscheidung gegen die TNF- α -Inhibitoren ausfällt, ein anderer, dass ärztliche Behandlungsteams in der Risikonutzenabwägung ein konservatives Vorgehen wählen (Step-Up Approach) [Dulai et al., 2013].

In den letzten Aktualisierungen der internationalen Leitlinien wurde für Patienten, die Kriterien für ein schlechtes klinisches Outcome (predictors of poor outcome, POPO) erfüllen, eine beschleunigte Therapieeskalation (accelerated step-up) bzw. eine primäre Therapie mit Biologika (top-down) empfohlen [Van Rheezen et al., 2021].

Im Rahmen dieser Studie wird der Einsatz von TNF- α -Inhibitoren für den Zeitraum vor und nach Etablierung der POPO-Kriterien verglichen. Hierfür wurde das Jahr 2018 als Grenze gewählt. Durch Analyse des Anwendungsverlaufes von Biologika, speziell Infliximab und Adalimumab, sollen die veränderten Therapieansätze dargelegt werden, auch im Hinblick auf die POPO-Kriterien. Hierbei soll der Gesundheitszustand der Patienten vor und nach Therapiebeginn beurteilt, sowie die Therapiedauer und ein eventueller Therapieabbruch analysiert werden.

1.2 Morbus Crohn bei pädiatrischen Patienten

1.2.1 Definition

Der MC kann sich im gesamten Gastrointestinaltrakt, also von der Mundschleimhaut bis zum Anus, manifestieren [Hart/Ng, 2015]. Typischerweise handelt es sich um eine diskontinuierliche Ausbreitung, weshalb ebenfalls Abschnitte ohne pathologischen Befund anzutreffen sind [Kapoor et al., 2016]. Charakteristisch für den MC ist der histologische Nachweis von Epitheloidzell-Granulomen oder einer fokalen, periglandulären, Lymphozyten- und Plasmazell-reichen Entzündung in den stufenweisen entnommenen Biopsien [Heyman et al., 2005] [Bie et al., 2013]. Neutrophile Granulozyten kommen ebenfalls vor [G. Oberhuber, 2001]. Die Entzündung betrifft alle Wandschichten des Gastrointestinaltraktes, somit kann sich diese transmural ausbreiten. Dies erklärt auch die häufigen Komplikationen, wie Stenosen, Fisteln und Abszesse, die mit dieser Erkrankung assoziiert sind [Kapoor et al., 2016].

1.2.2 Epidemiologie

Die in der Literatur dazu erhobenen epidemiologischen Daten stammen hauptsächlich aus der europäischen, amerikanischen und australischen Bevölkerung. Dabei liegt die angegebene Inzidenzrate bei 0,6-6,8/100.000 Kindern und Jugendlichen mit MC pro Jahr [Kapoor et al., 2016]. Molodecky et al. werteten mehrere Studien (n =260) mit der Fragestellung einer Inzidenzänderung von CED für die Jahre 1950 bis 2010 aus. In 75 % der Studien konnte eine steigende Inzidenzrate für MC beobachtet werden. Die höchste erhobene Inzidenzrate in Europa lag bei 19,2 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen pro Jahr und in Nordamerika bei 20,2 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen pro Jahr. Die höchste Prävalenz lag in Europa mit 322 pro 100.00 Kindern- und Jugendlichen, gefolgt von Nordamerika mit 319 pro 100.000 [Molodecky et al., 2012]. In Deutschland lag die pädiatrische CED-Prävalenz bei 66,29 pro 100.000 versicherten Kindern und Jugendlichen für das Jahr 2012. Die Inzidenzrate für MC für das Jahr 2012 in Deutschland betrug hierbei 10,61 pro 100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr [R. S. Wittig, 2018].

1.2.3 Ätiologie

Die Entstehung und Entwicklung von MC sind bis heute nicht vollständig geklärt, es wird aber von einer multifaktoriellen Genese bestehend aus genetischen, immunologischen und umweltbedingten Faktoren ausgegangen [Laffolie et al., 2023].

Mehrere epidemiologische Studien haben eine familiäre Häufung von CED und eine erhöhte Konkordanz bei betroffenen monozygoten Zwillingen gezeigt (35 % - 63 %) [K Kapoor et al., 2016] [Curran et al., 1998]. In einer dänischen und schwedischen Studie lag die Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen zwischen 0 % und 7 % und bei eineiigen Zwillingen 20 % bis 50 % [Heitkamp, 2012]. Eine CED in der Familie erhöht das Risiko, im Laufe des Lebens an MC zu erkranken. Halme et al. geben das genetische relative Risiko MC zu entwickeln mit dem Faktor 15 - 42 an [Halme, 2006].

Bei einigen pädiatrischen Patienten, die eine genetische Veranlagung für MC trugen, wurde eine Fehlregulation des angeborenen Immunsystems gegen Mikrobiota festgestellt [Hart/Ng, 2015]. Insbesondere Mutationen an der Nucleotid-bindenden Oligomerisierungsdomäne 2 (NOD2) auf Chromosom 16 sind die stärksten genetischen Faktoren für das Fortschreiten von MC und die Entwicklung eines aggressiven Phänotyps [Lauro et al., 2016]. Curran et al. wiesen die genetische Verknüpfung zwischen MC und den Suszeptibilitätsregionen im Chromosom 16, 3, 7 und 12 nach [Curran et al., 1998].

Zusätzlich können Störungen der zellulären Immunantwort an der Entstehung von MC beteiligt sein. Dabei steht eine Störung der T-Zell-Reaktion im Vordergrund, welche zur Aktivierung spezifischer Entzündungskaskaden führt. Beim MC dominiert unter den CD4+-Lymphozyten der Th1-Phänotyp, welcher durch Aktivierung von Makrophagen zur Stimulation der TNF- α -Produktion führt. Neben den bekannten Immunreaktionen haben weitere unspezifische Entzündungsmediatoren wie Chemokine bei der Entwicklung der CED eine Relevanz [Singh et al., 2016].

Neben der Genetik, der familiären Prädisposition und des Immunsystems haben auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung von MC, welche in Tabelle 1 zusammengefasst werden [Laffolie, 2020].

Tabelle 1: Epidemiologische Risikofaktoren für CED (in Anlehnung an [Laffolie, 2020]).

	MC	CU	CED gesamt
Mittleres bis hohes Risiko	Rauchen, Stadtleben, Appendektomie, Tonsillektomie	Süße Getränke	Stadtleben, Antibiotika, Vitamin-D-Mangel
Geringes Risiko	Kaiserschnittgeburt, orale Kontrazeption, Antibiotika, Zucker, Laktose, Vitamin-D-Mangel, atypische Infektionen, Erkrankungen im Kleinkindalter, BCG-Impfung	Stadtleben, Zucker, orale Kontrazeption, Fleisch, Vitamin-D-Mangel, gemeinsames Schlafzimmer mit Familienmitglied, maternale Erkrankung in der Schwangerschaft	Fleischkonsum, CMV, Campylobacter, E. coli der Gruppe B2, niedriger sozioökonomischer Status
Schwacher Schutz	Nutztiere, großer Haushalt, Haustiere, > 2 Geschwister, Zufuhr von Obst und Gemüse, Vitamin A, K, E, Stillen, Faecalibacterium prausnitzii, Trinken von Leitungswasser	Rauchen, Stillen, Bett geteilt, Nutztiere, Gemüse, Folsäure, Vitamin D und A, Obst	Großer Haushalt, Bett geteilt, persönliche Toilette, Haustiere, Nutztiere, F. prausnitzii
Mittlerer bis hoher Schutz	Sport (Erwachsene), geteiltes Bett, Vitamin D, Helicobacter Pylori (Erwachsene)	Teekonsum, H. pylori	Stillen, hohe Folsäurekonzentration, H. pylori

Benchimol et al. beschreiben den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Inzidenz und Prävalenz von CED im Kindes- und Jugendalter. Das Risiko, an MC und CU zu erkranken, ist beispielsweise bei Patienten aus Südasien nach Migration nach Großbritannien oder Kanada höher als zuvor im Ursprungsland [Benchimol et al., 2011]. Es konnte gezeigt werden, dass allein das Leben in einer Stadt im Vergleich zum Landleben zu einem höheren Risiko für eine Erkrankung mit MC führt (33,16 resp. 30,72/100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr) [Laffolie, 2020].

1.2.4 Symptomatik

Bei gastrointestinalen Symptomen, die länger als vier Wochen andauern oder mehr als zweimal in sechs Monaten vorkommen, sollte ein CED abgeklärt werden [Kapoor et al., 2016]. Die endgültige Diagnosestellung benötigt jedoch meistens längere Zeit, da die Symptome der CED, „[...] wie Bauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsstillstand, unspezifisch sind“ und durch extraintestinale Symptome die Diagnosestellung erschwert

werden kann. Gerade Bauchschmerzen sind typische Beschwerden im Kindes- und Jugendalter [Buderus et al., 2015]. Tabelle 2 stellt weitere typische Symptome und deren Häufigkeit bei der Erstmanifestation von MC dar.

Tabelle 2: Initiale Symptome bei MC im Vergleich pädiatrischer und adulter Patienten; (in Anlehnung an [Buderus et al., 2015] [Nóbrega et al., 2018]).

Symptome	Alter < 10 Jahre (n = 132) (%)	Alter > 10 Jahre (n = 484) (%)	Erwachsene (n = 114) (%)
Bauchschmerzen	77,3	77,9	84,4
Durchfall	65,9	67,8	80,0
Blut im Stuhl	47	33,3	55,3
Gewichtstillstand/-verlust	46,2	64,3	90
Wachstumsstörung	10,6	11,8	/
Fieber	22,7	16,1	46,8
Anämie	24,2	27,7	62,4
Leistungsknick	31,1	44,6	80,0
Appetitlosigkeit	25,8	22,9	68,8
Extraintestinale Manifestation	12,9	12	42,6

1.2.5 Diagnostik

Für die Diagnosestellung sind Anamnese, körperliche Untersuchung, endoskopische sowie histologische Befunde und die Ergebnisse der radiologischen Dünndarmdiagnostik von großer Bedeutung [Laass et al., 2014]. „Die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen wurden durch die Arbeitsgruppe (IBD Working Group) der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2005 in Porto (Portugal) mit den sogenannten Porto-Kriterien neu definiert“ [J.C Escher, 2005; Lippincott Williams, 2005].

Die Erfassung der Symptome macht einen großen Teil der Anamnese aus. Dabei ist laut der prospektiven Studie von Sawczenko et al. bei 25 % der MC Patienten (n = 623) die „klassische Triade“ von Symptomen (Bauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust)

vorhanden [Sawczenko/Sandhu, 2003]. Weitere Symptome können Fieber, Wachstumsretardierung, Unterernährung, Übelkeit und / oder Erbrechen, psychiatrische Symptome, Arthropathie, sekundäre Amenorrhoe, Retardierung der pubertären Entwicklung oder perianale Erkrankungen sein. Extraintestinale Manifestationen können das klinische Bild dominieren und zu diagnostischen Verzögerungen führen [Lippincott Williams, 2005]. Weitere Risikofaktoren wie die Raucheranamnese bei Jugendlichen und bekannte CED in der Familie sind ebenso zu ermitteln. Schließlich können differentialdiagnostisch infektiöse Gastroenteritiden in Betracht gezogen werden, sodass stets eine Reiseanamnese zu erheben ist und in aller Regel entsprechende Stuhldiagnostik erfolgen sollte [Preiß et al., 2014].

Bei der körperlichen Untersuchung ist der Wachstumsverlauf zu berechnen und die Pubertätsentwicklung nach Tanner zu bewerten. Zudem sollten extraintestinale Manifestationen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) dokumentiert werden. Bei der Untersuchung des Bauches ist vornehmlich auf Schmerzen und Resistenz zu achten [Yu/Rodriguez, 2017].

Daneben zählt zur weiteren Diagnostik auch die laborchemische Blutuntersuchung. Hierbei werden neben dem Blutbild, Leber- und Nierenwerten auch der Eisenhaushalt und Entzündungsparameter berücksichtigt [Preiß et al., 2014]. Weiterhin sind fäkale Inflammationsmarker wie das Calprotektin und Lactoferrin bei einer CED häufig erhöht und sollten ebenso bestimmt werden [Buderus et al., 2015]. Außerdem kann eine Antikörperbestimmung erfolgen. ASCA (Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*) und ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) sind, mit einer diagnostischen Sensitivität von 60 % bis 80 %, bei MC erhöht [Targan, 1999].

Zur Sicherstellung der Diagnose sind invasive Maßnahmen notwendig, so zählt eine Ileokoloskopie und Ösophagogastroduodenoskopie mit histologisch ausgewerteter Stufenbiopsie zum Goldstandard [Buderus et al., 2015]. Das typische Befallsmuster unterscheidet sich bei adulten und pädiatrischen Patienten. So manifestiert sich MC bei Erwachsenen oft isoliert im Dickdarm oder terminalen Ileum, wohingegen pädiatrische Patienten typischerweise einen ileokolischen Befall aufzeigen [Bie et al., 2013]. Eine Darstellung des Dünndarms ist auch bei einem unauffälligen Befund des Dickdarms zu empfehlen, da eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes bis hin zum Dünndarms gezeigt werden konnte [Buderus et al., 2015].

MC betrifft alle Schichten der Darmwand, wodurch Fisteln und Abszesse zu den häufigsten Komplikationen zählen [Chapman-Kiddell et al., 2010]. Da extraluminale Mani-

festationen Einfluss auf die Therapie haben und eventuelle Operationen notwendig werden, sollten diese vor Beginn ausgeschlossen werden. Hierzu dienen die hochauflösende Sonographie sowie das MRT, kaum das CT aufgrund der hohen Strahlenbelastung [Preiß et al., 2014]. Der Phänotyp des MC im Kindesalter wird nach der sog. Paris-Klassifikation definiert, welches eine Modifikation der Montreal-Klassifikation für pädiatrische Patienten darstellt [Levine et al., 2011].

1.2.6 Therapie

Das Ziel der Therapie ist es, schnellstmöglich und sicher eine Remission zu erreichen und diese zu erhalten [Kapoor et al., 2016]. Zur objektiven Beurteilung der Aktivität der CED für MC, akut und im Verlauf, steht der pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) zur Verfügung. Dieser „PCDAI“-Score vergibt für bestimmte Erscheinungen insgesamt bis zu 100 Punkte [Hyams et al., 1991].

Eine Abwandlung des PCDAI ist der weighted-PCDAI (wPCDAI), welche eine leichtere Berechnung darstellt, indem statt der Wachstumsgeschwindigkeit die Gewichtszunahme betrachtet wird [Turner et al., 2017]. Bestimmte Wertgrenzen deuten auf eine spezielle Aktivitätsstufe hin:

- Inaktivität: < 10 Punkte
- leichte Aktivität: 11 - 30 Punkte
- schwere Aktivität: > 30 Punkte

Eine Reduktion von mehr als 12,5 Punkten wird als Zeichen des Ansprechens der Therapie gedeutet.

In der Therapie unterscheidet man zwischen „Step-up“-, „accelerated Step-up“- und „Top-Down“-Therapie. In der „Top-Down“-Therapie werden meistens schon zu Beginn TNF- α -Antikörper verwendet, um Kortikoide zu reduzieren/vermeiden. Kritisiert wird jedoch bei diesem Verfahren, dass diese Medikamentengruppen möglicherweise zu anderen und stärkeren Nebenwirkungen führen könnten [Lee et al., 2016]. Der Therapiestandard bei MC ist aktuell die sogenannte "Step-up"-Therapie. In diesem Therapieverfahren wird mit individuell niedrigen Wirkprinzipien begonnen und diese im Verlauf krankheitsadaptiert gesteigert [Beaugerie et al., 2006]. Eine Ausnahme stellen Konstellationen dar, in der die o.g. POPO-Kriterien vorliegen. In diesem Fall wird in der aktualisierten Leitlinie eine zügige Therapieeskalation (accelerated step-up-Therapie) auf bzw. der Beginn mit einem TNF- α -Antikörper empfohlen. Allgemein unterscheidet man die Therapie zur Remissionsinduktion und die Therapie zur Remissionserhaltung [Preiß et al., 2014].

In der Pädiatrie hat sich bei akuten Schüben mit luminaler Erkrankung die exklusiv enterale Ernährungstherapie (EET) als Erstlinientherapie bewährt, welche bei 80 % der Patienten mit leichtem bis mittelschwerem MC zur Remission führt [Heuschkel et al.]. Hierbei wird für sechs bis acht Wochen eine Trink- bzw. Sondennahrung (Elementar- oder Polymerdiät) mit 120 -150 % der empfohlenen täglichen Energiezufuhr verabreicht [Däbritz et al., 2017].

Bei fehlendem Ansprechen, unzureichender Compliance oder Kontraindikationen einer EET können Kortikoide genutzt werden. Etabliert haben sich zum einen Prednisolon oder bei milder ileocoecaler Aktivität der Einsatz von Budesonid [Van Rheenen et al., 2021]. Die optimal wirksame Dosis liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht (KG) Prednisolon-Äquivalent (gilt nicht für Budesonid), wobei dies nach Wirkungseintritt stufenweise reduziert werden sollte [Benchimol et al., 2011]. Anhand von Daten aus Datenregistern und bevölkerungsadaptierten Studien wurde bereits die Wirksamkeit von Prednisolon nach einem Behandlungszeitraum von 30 Tagen mit einer Remissionsrate von 58 % bis 79 % bestätigt (Ruemmele et al. 2014). Obwohl Kortikosteroide häufig in der Therapie beim MC mit dem Ziel einer frühen Remission zum Einsatz kommen, ist die Anwendung durch die zahlreichen Nebenwirkungen (Abbildung 1) eingeschränkt [Costello et al., 2017].

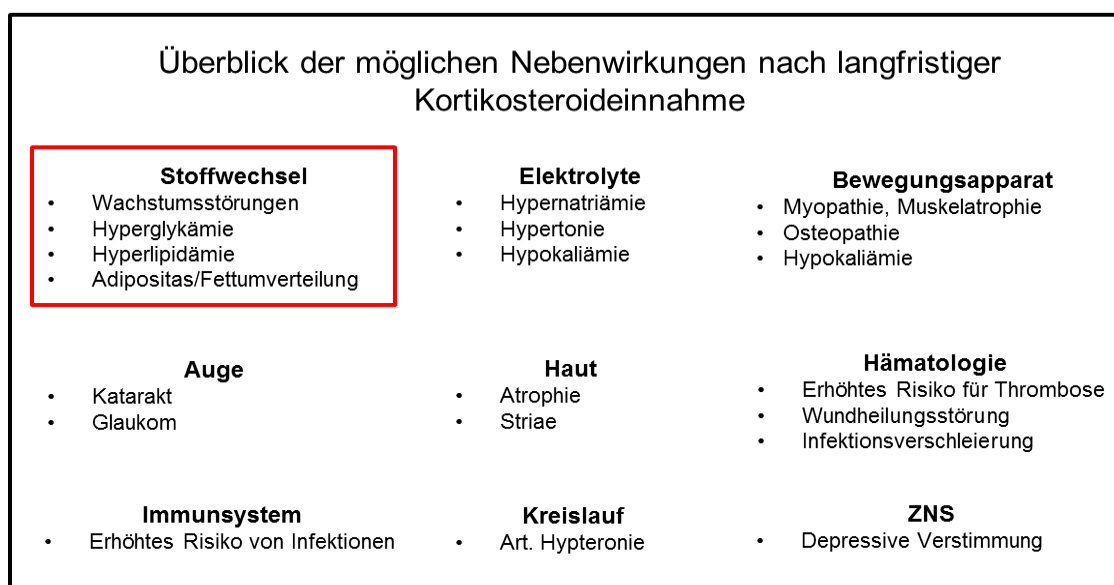


Abbildung 1: Nebenwirkungen von Kortikoiden in Anlehnung an [Costello et al., 2017].

Erfüllen Patienten Kriterien für einen schweren Krankheitsverlauf, die o.g. POPO-Kriterien, wird die Induktion mit TNF- α -Antikörpern empfohlen [Van Rheenen et al., 2021]. Hierzu zählen auch Komplikationen, wie Fisteln, Abszesse und andere perianale Erkrankungen. Antibiotika können in diesen Fällen unterstützend wirken [Preiß et al., 2014]. Levine et al. beschreiben in einer retrospektive Analyse (n = 32) eine klinische Remission

von 66 % bei pädiatrischen MC -Patienten, die für 8 Wochen eine Kombinationstherapie von Azithromycin und Metronidazol erhalten haben [Levine/Turner, 2011]. Der Therapieansatz mit TNF- α -Antikörpern als Induktionstherapie wird auch bei fehlendem Ansprechen der Standardtherapie im Sinne einer accelerated Step-up-Therapie empfohlen [Jongsma et al., 2020]. Die RISK-Studie zeigte bei einem Beginn mit Infliximab in Kombination mit Azathioprin innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung ein höhere kortikoid- und operationsfreie Remissionsrate als unter initialen Therapie mit Kortikoiden allein [Kugathasan et al., 2017]. Ein direkter Vergleich zwischen step-up Infliximab-Therapie und Erstlinien(Top-Down)-therapie mit Infliximab konnte nach einer Beobachtungszeit von 52 Wochen eine signifikant höhere Remissionsrate in der top-down-Therapiegruppe beschreiben [Jongsma et al., 2020].

Für die Remissionserhaltung können Immunmodulatoren wie Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin (6-MP)) oder Methotrexat (MTX) zum Einsatz kommen. Letzteres gewinnt zunehmend an Bedeutung [Sunseri et al., 2014]. Mantzaris et al. zeigen bei 58 % der Patienten eine Heilung der Darmschleimhaut nach einem Jahr Behandlung mit Azathioprin. Im Vergleich dazu konnte bei 15 % bei Patienten mit Budesonid in der Therapie eine Heilung festgestellt werden [Mantzaris et al., 2009].

Bei leichter Aktivität kann die Ernährungstherapie als supportive Maßnahme neben der medikamentösen Erhaltungstherapie erfolgen [Däbritz et al., 2017]. Eine Alternative zur EET stellt die partielle enterale Ernährung dar (PET), bei der die Patienten 50 % des Tagesbedarfes über Trinknahrung erhalten und ggfs. zusätzlich festgelegt solide Nahrungsmittel zu sich nehmen (Crohns disease exclusion diet) [Levine et al., 2019].

Buderus et al. beschreiben in einer Studie mit n = 1013 pädiatrischen Patienten aus dem CEDATA-GPGE Register folgende Initialtherapie bei MC in den ersten drei Monaten nach Diagnose [Buderus et al., 2015].

Tabelle 3: Initialtherapie in den ersten drei Monaten bei MC (Buderus et al. 2015, S. 124).

Medikamente	MC-Patienten
(Methyl) Prednisolon	60,60 %
Budesonid p.o.	20,70%
Mesalazin oder Sulfasalazin	86,80 %
EET	32,00 %
Infliximab	1,70 %
MTX	0,50 %
Thiopurine	45,40 %
Probiotika	5,50 %
Antibiotika	18,10 %

Im Falle eines Wirkungsverlustes oder fehlendem Ansprechen von TNF-Antikörpern können andere Biologika wie Ustekinumab (monoklonaler Antikörper gegen gemeinsame p40 Untereinheit von IL-12 und IL-23), Vedozilumab (humaloger monoklonaler Antikörper gegen $\alpha 4\beta 7$ -Integrin) sowie "small molecules" wie Tofacitinib (selektiver Janus-Kinase Inhibitor) oder Ozanimod (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Blockade) verwendet werden [Moore et al., 2021; Feagan et al., 2016; Sandborn et al., 2013]. Hierbei ist zu beachten, dass der Einsatz dieser Medikamentengruppe aktuell im off-label stattfindet. Die GPGE hat in einem Positionspapier eine tabellarische Zusammenfassung der Off-Label-Medikamente veröffentlicht, die zur Behandlung von CED bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen. Eine Behandlung sollte durch einen erfahrenen Kindergastroenterologen erfolgen [Krahl A. et al., 2021].

Sowohl bei der Behandlung mit Kortikoiden als auch mit anderen Immunsuppressiva sollte beachtet werden, dass die pädiatrischen Patienten vermehrt anfällig für Infektionen sind [Preiß et al., 2014].

Bei mangelndem Therapieerfolg sollte in spezifischen Situationen, wie einem stark lokalisierten Befall des terminalen Ileums, rechtzeitig eine Operation erwogen werden, um frühzeitig eine Remission zu erreichen und weitere Komplikationen zu umgehen. Auch bei Stenosen, Abszessen oder Fisteln ist eine operative Mitbehandlung häufig notwendig [Preiß et al., 2014]. Postoperativ ist die Behandlung mit TNF-Antikörpern zu empfehlen. Eine Wirkungsverstärkung bzw. ein vermindertes Wirkverlustisiko im Verlauf kann mittels Kombination mit Immunmodulatoren erzielt werden [Herrlinger/Stange, 2010].

Eine schematische Zusammenfassung der Therapie ist Abbildung 2 zu entnehmen.

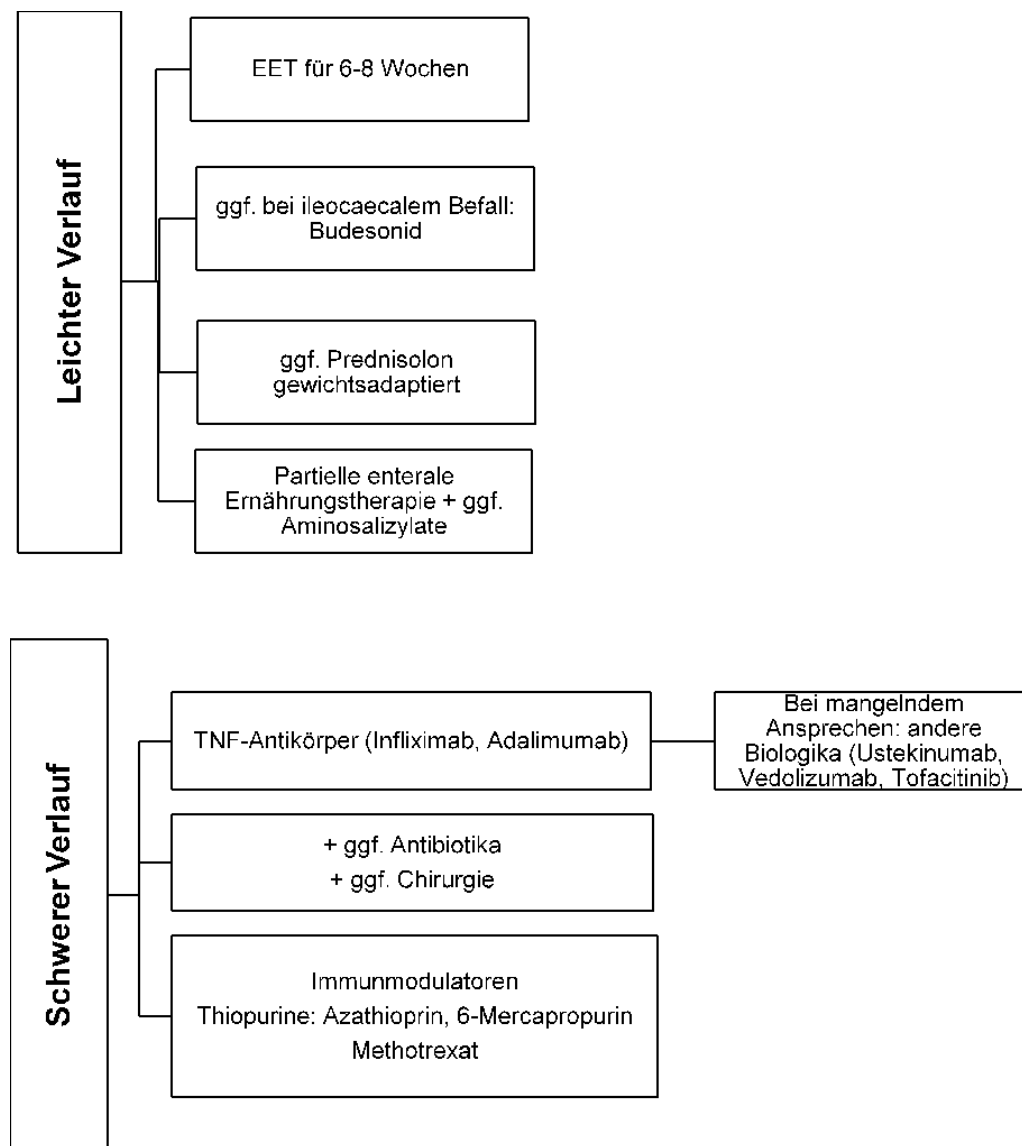


Abbildung 2: Therapie bei leichten und schweren Verläufen in Anlehnung an die aktuelle internationale Leitlinie [Van Rheezen et al., 2021].

1.3 Colitis ulcerosa bei pädiatrischen Patienten

1.3.1 Definition

Bei der CU handelt es sich um eine Entzündung des Darms, die sich lediglich auf Mukosa und Submukosa beschränkt und nicht die Muskelschicht durchbricht [Chapman-Kiddell et al., 2010]. Bei der CU gibt es bezüglich des Vergleichs adulter und pädiatrischer Patienten einige Unterschiede im Befallsmuster der Erkrankung. So breitet sich die CU bei Erwachsenen primär im Rektum und im linksseitigen Dickdarm aus, während bei Kindern und Jugendlichen oftmals der gesamte Dickdarm betroffen ist [Benchimol et al., 2011]. Beispielsweise liegt bei pädiatrischen Patienten häufiger eine ausgedehnte Kolitis vor als bei Erwachsenen (75 % resp. 47,6 %). Die „Linksseitenkolitis“ liegt bei ungefähr einem Drittel der erwachsenen Patienten vor, ist bei Kindern- und Jugendlichen jedoch nur bei bis zu 6,7 % vorhanden [Buderus et al., 2015].

Neben dem typischen Phänotyp unterscheidet man die atypischen CU-Formen. Hierzu zählen die „rectal sparing“-CU mit Aussparung des Rektums und ggf. des Sigmoids. Dies betrifft 5 % - 30 % der pädiatrischen Patienten mit CU. Ein weiterer atypischer Phänotyp ist die „short duration“-CU. Typisch sind die kurze Symptombdauer sowie fehlender oder nur lückenhafter Nachweis von typischen histologischen Veränderungen in den erhobenen Biopsien. Diese Form der CU ist vor allem bei Kindern unter zehn Jahren anzutreffen. Die „cecal patch“-CU, fällt durch einen linksseitigen Colonbefall v.a. um den Appendixabgang auf und betrifft ca. 2 % der pädiatrischen Patienten. Zusätzliche Phänotypen sind die „Upper gastrointestinal Tract Involvement“-CU mit Befall des Ileums und Colons sowie die „acute severe colitis“-CU, welche einen lebensbedrohlichen Notfall in der Gastroenterologie mit ausgeprägten Symptomen darstellt [Levine et al., 2014]. Zu den wichtigsten Unterschieden gehört der Einfluss der Erkrankung auf das Wachstum und die Entwicklung der pädiatrischen Patienten [Däbritz et al., 2017].

1.3.2 Epidemiologie

Für die CU ist analog zum MC eine steigende Tendenz zu beobachten. In mehreren ausgewerteten Studien zur Inzidenz und Prävalenz von CU bei Kindern und Jugendlichen konnte in 60 % der Studien eine Zunahme beobachtet werden [Molodecky et al., 2012]. Bie et al. verzeichneten ebenfalls einen weltweit steigenden Trend [Bie et al., 2013]. Die Inzidenzrate für die CU in Europa beträgt 24,4 pro 100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr. Die Prävalenzrate liegt bei 505 pro 1000.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr und damit höher als in den USA. In einer Auswertung der gemeldeten Fälle

einer großen deutschen Krankenkasse konnte eine Inzidenzrate für die CU von 6,15 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen pro Jahr erhoben werden [R. S. Wittig, 2018].

1.3.3 Ätiologie

Ähnlich wie beim MC ist der Entstehungsmechanismus nur teilweise geklärt, es besteht ein Zusammenspiel aus genetischen, immunologischen und umweltbezogenen Risikofaktoren [Kapoor et al., 2016; Chapman-Kiddell et al., 2010; Halme, 2006]. Ebenso wie für MC wurden auch für CU Zwillingsstudien durchgeführt. Die Konkordanzraten sind für die CU geringer und liegen für monozygote Zwillinge bei 6 - 14 % und für dizygote Zwillinge bei 0 % - 4 % [Binder, 1998]. Eine in Deutschland durchgeführte Zwillingsstudie (n=189 Zwillingspaare) zeigte bei 16% der monozygoten Zwillinge eine Konkordanz für CU und bei 2 % der dizygoten Zwillinge. In über der Hälfte der Fälle war bei den diskordanten Zwillingen der erstgeborene Zwilling von einer CED betroffen [Spehlmann et al., 2008].

Genomweite Assoziationsstudien haben bisher 200 Risikoloci für CED identifiziert, wobei die meisten Gene sowohl zu CU als auch zu den Phänotypen der Crohn-Krankheit beitragen [Liu et al., 2015]. Dazu gehören Loci, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für CU assoziiert sind, beispielsweise menschliche Leukozyten-Antigene und Gene, die mit einer Barrierefunktion assoziiert sind, wie HNF4A und CDH1 [Jostins et al., 2012]. Ein weiteres Beispiel ist der Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor (PPAR- γ), ein negativer Regulator der NF- κ B-abhängigen Entzündung, welcher in den Enterozyten von betroffenen Patienten reduziert ist. Dies könnte auf einen ursächlichen Zusammenhang hindeuten. Hierfür werden neue 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) -Analoga entwickelt, welche die PPAR- γ -agonistische Aktivität steigern sollen [Ungaro et al., 2017]. Des Weiteren wird bei der CU histologisch eine defekte und dünnere Mukusschicht beobachtet, welche zu einer mangelhaften Barrierefunktion führt. Hierzu zählen Kryptenempyeme und eine gestörte Kryptenarchitektur [Wehkamp et al., 2016].

Die weltweit zunehmende Inzidenz von CU sowie die geringe Konkordanz bei monozygoten Zwillingspaaren legen zusätzlich die Bedeutung von Umweltfaktoren für ihre Entwicklung nahe. In Tabelle 1 sind einige Faktoren zusammengefasst [Soon, Ing Shian et al., 2012] [Klement et al., 2004][Ungaro et al., 2017].

1.3.4 Symptomatik

Während sich die Symptomatik beim MC sehr unterschiedlich darstellen kann, ist sie bei der CU erheblich monomorpher: Bis zu 90 % der pädiatrischen Patienten klagen über

meist blutige Durchfälle als Leitsymptom. Der rektale Blutabgang ist vermutlich auch der Grund dafür, dass eine CU eine geringere Latenz bis zur Diagnosestellung zeigt als der MC. Bauchschmerzen werden dagegen mit 67 % der Patienten seltener als beim MC angegeben [Buderus et al., 2015]. Diese sind meist im linken Unterbauch lokalisiert und treten in der Regel vor, während und nach der Defäkation auf (sog. Tenesmen). Ein Gewichtsverlust bzw. -stillstand wird lediglich bei 39 % der Patienten beobachtet [Buderus et al., 2015]. Fieber, perianale Läsionen, Gewichtsstillstand /-verlust, Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen stellen eine Ausnahme dar. Analog zum MC ist bei chronischen (> 2 Wochen) oder rezidivierenden Durchfällen, auch ohne Blutbeimengungen, eine Abklärung notwendig. Arthropathien stellen das häufigste extraintestinale Symptom dar (10 %) [Dignaß, 2011]. Die Diagnosestellung ist weiterhin dadurch erschwert, da in 25 % der Fälle unspezifische Symptome wie Lethargie, Anorexie und diffuse abdominelle Schmerzen im Vordergrund stehen [Kapoor et al., 2016].

1.3.5 Diagnostik

Die Diagnostik der CU ist nahezu identisch mit der von MC. Daher wird im Folgenden lediglich auf die Unterschiede eingegangen. Hierbei ist die Serologie bzw. genauer die Antikörperdiagnostik zu nennen, in der bei 60 % der Patienten mit CU die sogenannten p-ANCA (Antikörper gegen lysosomale Proteine) auffällig sind [Kapoor et al., 2016]. Während der körperlichen Untersuchung sowie bei bildgebenden Verfahren ist auf Grund der aboralen Ausbreitung der Fokus besonders auf das Rektum und Sigmoid zu legen [Dignaß, 2011]. Dennoch sollte auch das Ileum untersucht werden, da wie im vorherigen Kapitel beschrieben auch atypischen Formen auftreten können und die Differenzierung einer im Kindesalter häufigen Pankolitis bei MC von einer CU hier am besten gelingt. Vor allem bei akuten schweren Schüben sollte auch eine Stuhldiagnostik auf *Clostridium difficile* und CMV erfolgen, letzteres auch per Biopsie falls keine Besserung eintritt. Pascella et al. haben gezeigt, dass eine bakterielle Besiedlung des Stuhls mit *Clostridium difficile* bei Menschen mit CED häufiger auftritt als bei Patienten ohne CED (25 % resp. 9 %) [Pascarella et al., 2009]. Eine CMV-Infektion wird bei 42 % - 61% der Patienten mit schwerer CU nachgewiesen, bei denen eine Steroidresistenz auftritt [Turner et al., 2011].

1.3.6 Therapie

Die Therapieform hängt von der Schwere der CU ab [Kapoor et al., 2016]. Analog zum wPCDAI wird für die CU der PUCAI als Aktivitätsindex genutzt [Turner et al., 2009b]. Der

PUCAI korreliert mit den Ergebnissen der Endoskopie, sodass hierdurch eine Vorhersage hinsichtlich der Therapiewirksamkeit möglich ist [Kapoor et al., 2016]. Turner et al. beschreiben bei einem Kollektiv von 215 pädiatrischen Patienten mit CU eine hohe Korrelation zwischen PUCAI und der ärztlichen Gesamtbeurteilung der Erkrankung ($r = 0,9$, $p = 0,001$) [Turner et al., 2009a]. Bestimmte Grenzwerte des PUCAI lassen die Aktivität der CED in Kategorien einordnen:

- < 10 Punkte Remission
- 10-34 Punkte leichte Aktivität
- 35-64 Punkte mittlere Aktivität
- > 65 Punkte starke Aktivität

Man erachtet eine Therapie als wirksam, wenn es zu einem Abfall von mehr als 20 Punkten kommt [Kapoor et al., 2016].

Induktionstherapie

Als Erstlinientherapie wird bei milder bis moderater CU die Behandlung mit 5-ASA empfohlen. Dabei verwendet man bevorzugt Mesalazine und Sulfasalazine. Es wurde bewiesen, dass eine Kombination von oralen und topischen 5-ASA-Produkten den größten Erfolg erzielen im Vergleich zur Monotherapie. Bei einer selektiven Proktitis oder einer linksseitigen Kolitis können lokal Klysmen, Rektalschaum oder Suppositorien mit Kortikoiden oder Aminosalizylaten als Therapie eingesetzt werden [Kapoor et al., 2016].

Bei fehlendem Ansprechen von 5-ASA können systemische Kortikoide in der Dosis von 1-2 mg/kg KG/Tag Prednisolon-Äquivalenz bis zum Erreichen der Remission verabreicht werden. Bei leichter linksseitiger Kolitis kann auch eine topische Therapie mit Budesonid als Alternative durchgeführt werden. Anschließend ist ein langsames Ausschleichen innerhalb von 4 - 8 Wochen erforderlich, siehe Abbildung 1 [Kapoor et al., 2016].

Antibiotika gehören nicht in das Standard-Therapieprogramm der CU, können aber bei dem Verdacht auf eine bakterielle Infektion, z.B. beim toxischen Megakolon oder einer Infektion mit *Clostridium difficile* angewendet werden [Kapoor et al., 2016].

Für schwere Verläufe einer CU (ASC, „acute severe Colitis“) wurde für Kinder und Jugendliche von der ECCO und der ESPGHAN eine separate Leitlinie herausgegeben. Der PUCAI ist hier über 60 Punkte definiert. Es sollte eine stationäre Behandlung und Mitbetreuung durch einen erfahrenen Abdominalchirurgen erfolgen. Initial sollte eine systemische Therapie mit Kortikoiden durchgeführt werden. Bei mangelndem Ansprechen auf

Kortikoide oder Kontraindikation hierfür ist die Therapie auf TNF- α -Antikörpern umzustellen. Eine Umstellung auf Infliximab oder Calcineurin-Inhibitoren ist bei 30 % - 40% der Patienten bei initialem Therapieversagen notwendig, im Zweifel darf auch eine Kolektomie nicht verzögert werden [Dignaß, 2011; Turner et al., 2011]. Die Rolle von Tofacitinib in dieser Situation wird aktuell in Studien evaluiert.

Erhaltungstherapie

Bei milder bis moderater Ausprägung der CU wird als Erstlinientherapie 5-ASA (rektal und/oder orale Anwendung) fortgeführt. Bei erneutem Schub unter der Erhaltungstherapie ist eine Eskalation z.B. mittels TNF- α -Antikörper notwendig [Turner et al., 2011].

Eine bestehende oder zurückliegende Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und Tuberkulose sollte aufgrund der hohen Gefahr der Reaktivierung vor Beginn der immunsuppressiven Therapie ausgeschlossen werden [Turner et al., 2011].

Operationen als Therapie sind dann indiziert, wenn alle vorherigen Therapiemaßnahmen gescheitert sind oder es zu Komplikationen kommt, die nur operativ zu behandeln sind. In diesem Fall wird in der Regel ein zweizeitiger Eingriff mit Kolektomie und Ileostoma durchgeführt [Kapoor et al., 2016]. In Abbildung 3 ist die Therapie der CU schematisch dargestellt.

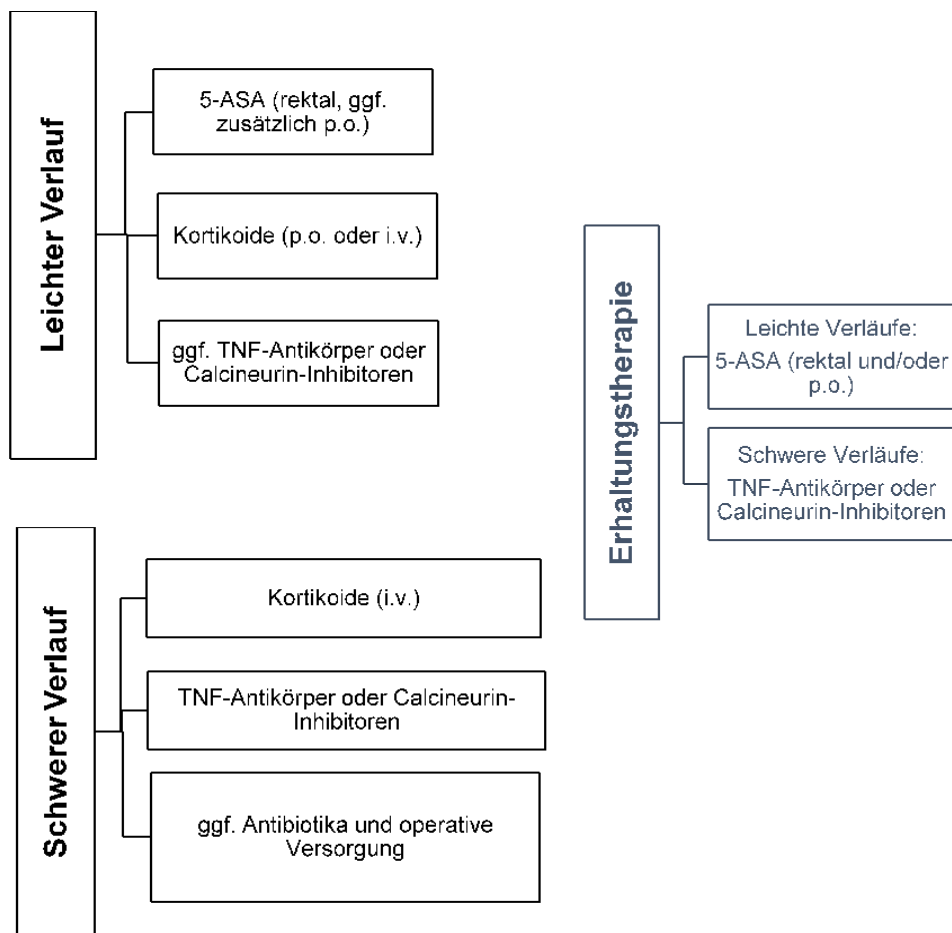


Abbildung 3: Therapie bei CU [Wehkamp et al., 2016; Turner et al., 2011].

1.4 TNF- α -Therapie

Die Einführung der Anti-TNF-Therapie hat die Therapieergebnisse bei CED Patienten mit fehlendem Therapieansprechen der Basistherapie positiv verändert [Bie et al., 2013].

Bei den autoimmunen Reaktionen im Rahmen der CED kommt es zu einer vermehrten Zytokinfreisetzung. Das Zytokin TNF- α ist dabei das Ziel der Anti-TNF- α -Antikörper wie Infliximab oder Adalimumab. Man unterscheidet membrangebundenes TNF- α und frei lösliches TNF- α , welches sich im Zytoplasma befindet. Das membrangebundene TNF- α übt seine Wirkung über den TNF- α -Rezeptor 2 aus, während das lösliche TNF- α den TNF- α -Rezeptor 1 und 2 aktiviert. Durch Bindung der Antikörper an TNF- α wird die intrazelluläre Signalkaskade nicht aktiviert, sodass die Zytokinfreisetzung verhindert und weiterer Gewebeschaden reduziert werden kann [Toussi et al., 2013]. Zytokine haben auch einen erheblichen Einfluss auf die Regulation des Körperwachstums [Bie et al., 2012]. Durch die erhöhten TNF- α -Konzentrationen leiden Kinder und Jugendliche mit CU in 3 % - 10 % der Fälle an Wachstumsstörungen, bei Patienten mit MC sind es bis zu 50 % [Dulai et al., 2013]. TNF- α -Inhibitoren haben somit auch einen positiven Einfluss auf das Wachstum [Bie et al., 2012]. Als Kehrseite der Inhibierung dieser Signalkaskade wird das Immunsystem unspezifisch herab reguliert, was zu vermehrtem Auftreten von bakteriellen, viralen und opportunistischen Infektionskrankheiten sowie zur Reaktivierung chronischer Infektionen führen kann [Toussi et al., 2013]. In einer Kontrollstudie mit 300 Patienten wurde nachgewiesen, dass eine Therapie mit Kortikoiden, Azathioprin und Infliximab ein dreifach höheres Risiko birgt, an einer opportunistischen Infektion zu erkranken [Dignaß, 2011].

Zu den Nebenwirkungen zählen ebenso nicht-infektiöse Komplikationen, wie Änderungen des Blutbildes, Hauterscheinungen und Überempfindlichkeitsreaktionen [Shivaji et al., 2019]. Aufgrund verstärkter unerwünschter Wirkungen ist eine Kombination von Infliximab und Cyclosporin A und /oder Tacrolimus zu meiden.

Zurzeit werden zwei TNF- α -Antikörper zur Behandlung von CED bei Patienten im Kinder- und Jugendalter angewendet.

1.4.1 Infliximab

Infliximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper, der sich aus 75 % menschlichen Bestandteilen und zu 25 % aus Bestandteilen der Maus zusammensetzt (Abbildung 4). Infliximab besitzt eine Halbwertszeit von 8 - 9,5 Tagen [Toussi et al., 2013]. Die Antikörper führen durch die Bindung an TNF- α zu deren Neutralisation und verhindern damit das Anbinden an den TNF- α -Rezeptor [Bie et al., 2012]. Nach der ersten Anwendung von Infliximab 1992 an einer pädiatrischen Patientin mit starker Aktivität eines MC, wurde in darauf folgenden klinischen Studien die Wirksamkeit von Infliximab bei CED nachgewiesen [Bie et al., 2012]. Der Einsatz erfolgt bei mangelndem Therapieerfolg, Intoleranz oder Resistenz der Standardmedikation. Stephens et al. haben einen steroidsparenden Effekt von Infliximab bei 58 % der MC-Patienten gezeigt [C. Stephens et al., 2004] [Friesen et al., 2004]. Bei Einleitung der Therapie wird Infliximab mit einer Dosis von 5 mg/kg KG nach 0, 2 und 6 Wochen intravenös verabreicht. Wenn diese dreimalige Gabe eine positive Wirkung erzielt, wird Infliximab weiterhin alle 8 Wochen als Kurzinfusion gegeben [Bie et al., 2012]. In einer Metaanalyse konnte bei adulten Patienten unter Infliximab eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungs- sowie Operationsrate gezeigt werden [Mao et al., 2017]. Trotz des guten Ansprechens von Infliximab kann es nach einer Zeit zu einem Wirkverlust kommen und eine Erhöhung der Dosis notwendig werden. Bei 3 - 35 % der pädiatrischen Patienten, die mit Infliximab therapiert werden, entstehen Antikörper gegen den chimären Anteil von Infliximab, die zu Infusionsreaktionen vom akuten und späten Typ führen können [Bie et al., 2012] [Ruemmele et al., 2014].

Aus diesem Grund wird ein „Drug monitoring“ unter einer TNF-Antikörper-Therapie empfohlen. Hierbei ist ein proaktives Monitoring einem reaktiven Monitoring vorzuziehen. Das erste Monitoring sollte vor der 4. Injektion, also 14 Wochen nach der ersten Dosis von Infliximab erfolgen, inzwischen werden aber auch frühere Spiegelüberprüfungen diskutiert [Van Rheenen et al., 2021].

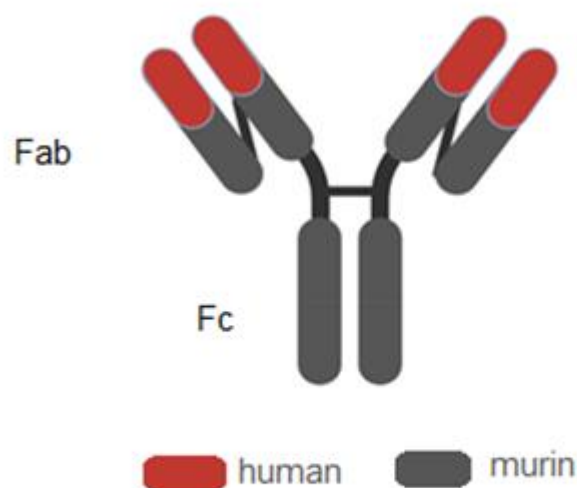


Abbildung 4: Schematische Struktur von Infliximab [Toussi et al., 2013].

1.4.2 Adalimumab

Seit 2012 steht für die Pädiatrie zudem Adalimumab (Abbildung 5) zur Verfügung, welches im Vergleich zu Infliximab ein komplett humanisierter Antikörper ist [Russell et al., 2011]. In einer Studie mit 115 pädiatrischen Patienten mit MC wurde die Sicherheit, Wirksamkeit und der kortikoidsparende-Effekt von Adalimumab bestätigt [Hyams et al., 2012b]. Die Halbwertszeit ist mit 10 - 20 Tagen länger als bei Infliximab [Toussi et al., 2013]. Indiziert ist dies vor allem beim Wirkungsverlust oder einer Intoleranzentwicklung von Infliximab, wird aber von den Patienten durch die Möglichkeit der subkutanen (s.c.) Applikation der intravenösen (i.v.) Infusion von Infliximab vorgezogen [Sandborn et al., 2012]. Eine Umfrage bei britischen und irischen Gastroenterologen ergab, dass 61 % ihrer pädiatrischen Patienten mit MC unter Adalimumab eine Remission erreichten. Die meisten Patienten (94 %) dieser Gruppe hatten zuvor keine ausreichende Wirkung unter Infliximab gezeigt [Russell et al., 2011]. Das Therapieschema für Adalimumab beinhaltet eine subkutane Injektion von 2,4 mg/kg KG in Woche 0, in Woche 2 eine Reduktion auf 1,2 mg/kg KG und ab diesem Zeitpunkt 0,6 mg/kg KG alle zwei Wochen [Ruemmele et al., 2014].

Für Adalimumab wird ebenfalls ein „Drug monitoring“ empfohlen. Dies sollte vor der 3. Injektion, also vier Wochen nach der ersten Dosis erfolgen [Van Rheenen et al., 2021].

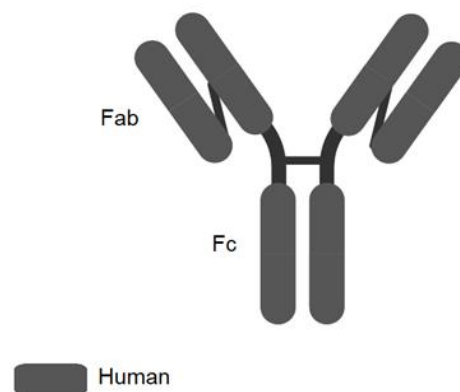


Abbildung 5: Schematische Struktur von Adalimumab [Toussi et al., 2013].

1.4.3 Weitere Biologika bei adulten Patienten mit CED

Während bei der Therapie einer CED bei pädiatrischen Patienten Infliximab und Adalimumab als Biologika im Vordergrund stehen, gibt es bei adulten Patienten noch weitere Antikörper, die zum Einsatz kommen, wie Golimumab, Vedolizumab und Ustekinumab. Häufig werden diese bei entsprechender Indikation auch im Kindes- und Jugendalter im off-label eingesetzt, z.T. steht eine Erweiterung der Zulassung an [Krahl A. et al., 2021].

Golimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der bei adulten Patienten in der Therapie von CED eingesetzt wird. Bei Erwachsenen wird Golimumab bereits seit 2009 zur Behandlung der Rheumatoider Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) und der Psoriasis-Arthritis angewendet. Die europäische Kommission erweiterte im Oktober 2013 die Zulassung von Golimumab auf die Behandlung von CU [Samaan et al., 2018].

Vedolizumab gehört ebenfalls zu den Biologicals, jedoch bindet dieser Antikörper an Integrin. Integrine, sogenannte Adhäsionsmoleküle, ermöglichen die Verbindung zwischen zwei Zellen. Vedolizumab unterbindet die Entzündungsaktivität, indem es speziell $\alpha 4\beta 7$ -Integrin blockiert. Dies ist ein Rezeptor, den die Lymphozyten, die bei der Vermittlung von Entzündungsprozessen eine Rolle spielen, benötigen, um in den Darm einzuwandern. Vedolizumab ist seit Mai 2014 durch die Europäische Kommission für die Therapie von erwachsenen Patienten mit moderaten oder schweren Fällen der CU und MC zugelassen [Vermeire et al., 2017].

Ustekinumab wird bereits in der Rheumatologie und Dermatologie bei Plaque-Psoriasis angewendet. Es handelt sich hierbei um einen monoklonalen Antikörper gegen IL-12 und IL-23. Seit September 2016 ist es für die Behandlung von MC zugelassen und seit

Oktober 2019 auch zur Behandlung einer schweren CU bei Erwachsenen [Danese et al., 2017].

2 Aufgabenstellung

2.5 Ziel der Studie

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

- Wie groß ist der Anteil der Diagnosen für MC und CU bei Patienten unter 18 Jahren unter Therapie mit Infliximab/Adalimumab im CEDATA-Register von 2004 bis 2023?
- Welche klinischen Merkmale liegen bei Patienten mit Infliximab/Adalimumab in der Therapie vor?
- Welche Vortherapie, anamnestischen Symptome/Befunde liegen bei diesen Patienten vor?
- Wie lange nach Diagnosestellung erhalten Patienten mit einer CED eine Therapie mit Infliximab/Adalimumab? Wird eine Therapie mit Infliximab bei POPO-positiven Patienten ab 2018 früher indiziert?
- Inwiefern ändert sich die Aktivität der CED unter Therapie?
- Für wie lange wird durchschnittlich eine Anti-TNF- Therapie verabreicht?
- Wann und (aus welchem Grund) kommt es zu einer Therapieänderung oder -abbruch?

Ziel der folgenden Arbeit ist es, für die dargestellten Fragen den Einsatz von TNF- α -Antikörper, Infliximab und Adalimumab, im weltweit zweitgrößten Register für Kinder und Jugendliche mit CED, CEDATA GPGE (s.u.), zu analysieren. Hierbei interessiert der Zeitpunkt des Beginns der Therapie und in diesem Zusammenhang der Gesundheitszustand und die Vormedikation der Patienten. Besondere Beachtung findet hier die Vortherapie mit Kortikoiden, welche durch die TNF- α -Therapie reduziert werden soll. Des Weiteren wird der Zeitpunkt des Therapieendes betrachtet, sowie gesundheitliche Änderungen der pädiatrischen Patienten erfasst, welche damit im Zusammenhang stehen könnten. Ziel ist es aus den gewonnenen Ergebnissen, langfristig die zukünftige Therapie pädiatrischer Patienten mit CED zu optimieren.

3 Material und Methoden

3.1 CEDATA-GPGE

2004 wurde durch die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE e.V.) ein Register speziell für pädiatrische Patienten mit CED in Deutschland und Österreich gegründet [Buderus et al., 2015]. Ziel war es, in verschiedenen Kliniken und Ambulanzen Deutschlands und Österreichs Patienten mit CED zu sammeln, deren Krankheitsverlauf zu dokumentieren und die Versorgung zu verbessern. Die Datenerfassung zu Beginn fand postalisch mit zentraler Dateneingabe statt, bis später aus logistischen und finanziellen Gründen eine Aufnahmepause bis Juli 2013 eingelegt werden musste. Danach wurde die postalische Datenerfassung durch eine online Plattform ersetzt, dessen Leitung ab diesem Zeitpunkt die Abteilung für allgemeine Pädiatrie und Neonatologie unter Herrn Prof. Zimmer an der Justus-Liebig-Universität in Gießen übernahm [Buderus et al., 2015]. Die Aufnahme ins Register findet freiwillig nach schriftlicher Einverständniserklärung der Eltern statt. Bisher nehmen ca. 90 Kliniken in Deutschland und Österreich am Register teil, womit das CEDATA-GPGE einer der weltweit umfassendsten Register in diesem Gebiet ist [Buderus et al., 2015]. Bei der Erfassung werden zwei Fragebögen (Anhang 4, Anhang 5) unterschieden.

Zum einen der Erstmeldebogen (EMB) bei Erstvorstellung und zum anderen der Dokumentationsbogen (DB), der bei jeder weiteren Vorstellung ausgefüllt wird. Im EMB werden allgemeine Daten des Patienten erfasst. Dazu gehören anamnestische Daten zur eigenen Person sowie Daten zur gesundheitlichen Situation der Familie, um gegebenenfalls genetische Rückschlüsse ziehen zu können. Des Weiteren werden Angaben zur Symptomatik und zu extraintestinalen Manifestationen der Erkrankung erhoben [Buderus et al., 2015]. Bei jeder weiteren Vorstellung in der Klinik oder Praxis werden die aktuellen Beschwerden, Aktivität der CED, diagnostische und therapeutische Maßnahmen in einem DB dokumentiert [Buderus et al., 2015].

3.2 Patientenkollektive

Von 2004 bis zum 13.01.2023 wurden insgesamt 54.946 DB von 6.248 Patienten mit CED im CEDATA-GPGE Register eingepflegt. Für eine bessere Datenqualität werden im Folgenden mehrere Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die zu einer besseren Vergleichbarkeit der Daten und Beseitigung von Datenfehlern führen sollen. Hierfür werden alle Patienten, deren Diagnose > 105 Tage vor oder > 14 Tage nach der Registrierung

dokumentiert wurde, sowie Patienten über 18 Jahren aus der Analyse ausgeschlossen. Ab Dezember 2016 wurde der EMB um einige Variablen aus dem DB erweitert, so dass für einige Auswertungen zwischen „alten Patienten“ (Patientenaufnahme vor Dezember 2016) und „neuen Patienten“ (Patientenaufnahme ab Dezember 2016) unterschieden werden muss. Dies erfolgt durch die zugewiesene Patientenidentifikationsnummer, welche bei „alten Patienten“ dreistellig und bei „neuen Patienten“ fünfstellig ist. „Alte Patienten“, deren erster DB > 14 Tage nach der Aufnahme ins Register erfolgt, werden ausgeschlossen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien bleiben 27.773 DB von 2.649 Patienten zur weiteren Auswertung erhalten.

Es werden zwei Gruppen gebildet, die sich in der Therapie mit Infliximab bzw. Adalimumab unterscheiden. Patienten, die nur einen einzelnen Bogen mit Infliximab oder Adalimumab besitzen werden nicht in die Auswertung einbezogen.

Gruppe 1a und 2a - Zeitraum vor dem Beginn mit Infliximab/Adalimumab:

Die Gruppen 1a und 2a beschreiben das Kollektiv und den gesundheitlichen Zustand vor der ersten Infliximab-/Adalimumab-Einnahme. Hierfür wird die Vormedikation betrachtet, welche im Zeitraum bis zum letzten DB vor der TNF- α -Antikörpertherapie eingetragen ist. Eine große Bedeutung nimmt die Vortherapie mit Kortikoiden ein. Diesbezüglich wird die kumulative Kortikoid-Dosis bis zum Beginn der Therapie berechnet. Des Weiteren werden Symptome erhoben, welche die Patienten bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angeben und ob die POPO-Kriterien zutreffen. In den Leitlinien von Ruemmele et al. werden sieben Kriterien für pädiatrische Patienten mit MC beschrieben, welche auf negative Verläufe hinweisen können [Ruemmele et al., 2014]. Von diesen Kriterien kann das erste (tiefe Ulzerationen des Kolons bei der Endoskopie) und fünfte Kriterium (Osteoporose) nicht ausgewertet werden, da diese in den DB des Registers nicht erfasst werden. Die Kriterien werden folgend definiert:

- POPO 2: Patienten, die im ersten und zweiten DB, innerhalb von 90 Tagen nach Registrierung, laut ärztlicher Gesamtbeurteilung nicht in Remission sind trotz adäquater Therapie. Als adäquate Therapie sind die EET, Kortikoide, Infliximab oder Adalimumab definiert.
- POPO 3: Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Registrierung nach Paris-Klassifikation mindestens einer L3 entsprechen.
- POPO4: Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Registrierung kleiner als $P < -2,5$ SDS Körpergröße nach Prader sind.

- POPO 6: Patienten, bei denen innerhalb von 90 Tagen nach Registrierung eine Fistel oder eine Striktur festgestellt wurden [Kho, 2016].
- POPO 7: Patienten, bei denen innerhalb von 90 Tagen nach Registrierung eine perianale Erkrankung festgestellt wurde [Kho, 2016].

Seit Aufnahme der POPO-Kriterien 201 in die aktualisierte nationale Leitlinie für MC, werden diese hinsichtlich der Therapieentscheidung mit Infliximab bzw. Adalimumab vermehrt berücksichtigt. Dies soll durch Vergleich der Zeiträume vor und ab 2018 u.a. separat für POPO-positiven Patienten dargestellt werden.

Für Patienten mit CU existieren keine POPO-Kriterien. Für diese Patientengruppe wird stattdessen mangelnder Remissionserhalt nach mindestens einem Therapiejahr als Kriterium für einen negativen Verlauf definiert. Hierfür wird die ärztliche Gesamtbeurteilung in dem DB ausgewertet, der mindestens ein Jahr nach Therapiebeginn registriert wurde.

Gruppe 1b und 2b – Beginn der Therapie mit Infliximab/Adalimumab (Zeitpunkt 1):

In den Gruppen 1b und 2b wird der erste DB mit Infliximab oder Adalimumab beschrieben. In diesen Bögen wird der Gesundheitszustand und die Aktivität der Erkrankung erhoben, indem die körperlichen Symptome bzw. Befunde (körperliche Untersuchungsbeefunde sowie Laborparameter) sowie die ärztliche Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität ausgewertet werden. Für den MC wird der wPCDAI berechnet, da dieser mit den Daten des Registers exakter zu bestimmen ist. Für eine genauere Beurteilung von Wachstumsstörungen, wird der Bodymaß-Index (BMI) geschlechts- und altersabhängig in Perzentilen eingeteilt. Dafür dienen die Werte der KiGGs-Studie des Robert-Koch-Instituts als Referenz [Neuheuser et al., 2013]. Die Dauer der jeweiligen Therapie wird in Form von zensierten Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Gruppe 1c und 2c – Letzter DB mit Infliximab/Adalimumab (Zeitpunkt 2):

Die Auswertung zum letzten Zeitpunkt mit Infliximab bzw. Adalimumab erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit analog zum Zeitpunkt 1. Es handelt sich um den letzten oder aktuellsten DB, welcher zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Register eingepflegt wurde. Für die Auswertung werden die Patienten betrachtet, welche zum Zeitpunkt 1 und 2 lückenlose Daten aufweisen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick aller Gruppen.

Tabelle 4: Patienten-Gruppen nach Anwendung der Ausschlusskriterien.

Hauptgruppen	Untergruppe		n
Infliximab	1a	Vor Beginn der Therapie	9.789 DB 532 Patienten vor 2018: 324 Patienten ab 2018: 208 Patienten
	1b	Zeitpunkt 1: Beginn mit Infliximab	
	1c	Zeitpunkt 2: Letzter DB mit Infliximab	
Adalimumab	2a	Vor Beginn der Therapie	2.858 DB 180 Patienten vor 2018: 107 Patienten ab 2018: 73 Patienten
	2b	Zeitpunkt 1: Beginn mit Adalimumab	
	2c	Zeitpunkt 2: Letzter DB mit Adalimumab	

1.5 Statistik

Die medizinstatistische Beratung erfolgte u.a. durch die Arbeitsgruppe Dr. Pons-Kühnemann des Instituts für medizinische Informatik der JLU sowie durch die Statistikberatung von Dr. rer. Soc. Johannes Herrmann (Gießen).

Zur Erstellung der Patientenkollektive, Kaplan-Meier-Analysen sowie der kumulativen Kortikoiddosis wird das SAS-Statistik-Programm Version 6.1 (SAS-Institute®, North Carolina) verwendet. Die Auswertung der Variablen und deren grafische Darstellung erfolgt mit Hilfe von SPSS Version 25 (Version für Windows, IBM, Armonk, NY, USA) und Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington). Die Daten wurden mittels

Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Für die metrischen Variablen (Laborwerte, PUCAI sowie wPCDAI) wird der Wilcoxon-Test durchgeführt. Die Effektstärke wird zusätzlich nach Cohen durch r bzw. d berechnet [Cohen, 1988]. Für nominale bzw. ordinale Variablen wird der Vorzeichenrangtest angewendet. Die kumulative Kortikoiddosis wird bei stark schiefen Werten zunächst logarithmiert und anschließend über einen T-Test ausgewertet. Die Wachstumsstörungen sind mit dem McNemar-Test ausgewertet. Für die deskriptive Statistik wird in Abhängigkeit der Variablen der Median, der Interquartilbereich (IQR), der Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) sowie Minimum und Maximum verwendet. Einige Variablen sind lückenhaft ausgefüllt, sodass in der folgenden Arbeit lediglich die effektiven Prozentangaben berücksichtigt werden. Als statistisch relevant wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ betrachtet.

4 Ergebnisse

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien ergibt sich insgesamt ein Kollektiv über 27.773 DB von 2.649 Patienten. 1.522 Patienten (57,5 %) leiden an MC, hiervon sind 626 Patienten (41,1 %) weiblich und 896 Patienten (58,9 %) männlich. 900 Patienten (40 %) leiden an CU. Hiervon 443 weibliche (49,2 %) und 457 männliche (50,8 %) Patienten.

4.1 Gruppe: Infliximab

Für die Therapiegruppe mit Infliximab ergeben sich 9.789 DB von 532 Patienten (20,1 % aller Patienten des Registers). Hiervon erfolgte bei 324 Patienten (60,9 %) mit 6.926 DB die Diagnosestellung vor 2018 und bei 208 Patienten (39,1 %) mit 1.944 DB ab 2018.

4.1.1 Gruppe 1a - Zeitraum vor der Infliximab-Therapie

Folgend werden die Patienten nach Diagnosen und Geschlecht aufgeteilt. 23,8 % aller weiblichen MC-Patienten erhalten Infliximab und 23,3 % aller männlichen MC-Patienten erhalten Infliximab.

14,2 % aller weiblichen CU-Patienten und 16,4 % aller männlichen CU-Patienten erhalten eine Therapie mit Infliximab.

Tabelle 5: Aufteilung der Infliximab-Patienten nach Diagnosen und Geschlecht.

	MC (n= 358)	CU (n=138)
weiblich (n=221)	149	63
männlich (n=311)	209	75

Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 12,5 Jahre alt (IQR 4,3). Das Lebensalter zu Beginn der Therapie wird zur besseren Darstellung in vier Altersgruppen unterteilt und ist der Abbildung 6 zu entnehmen. Der größte Anteil der Patienten aus dem CEDATA-Register, die mit Infliximab therapiert werden, sind zwischen 10 und < 14 Jahre alt.

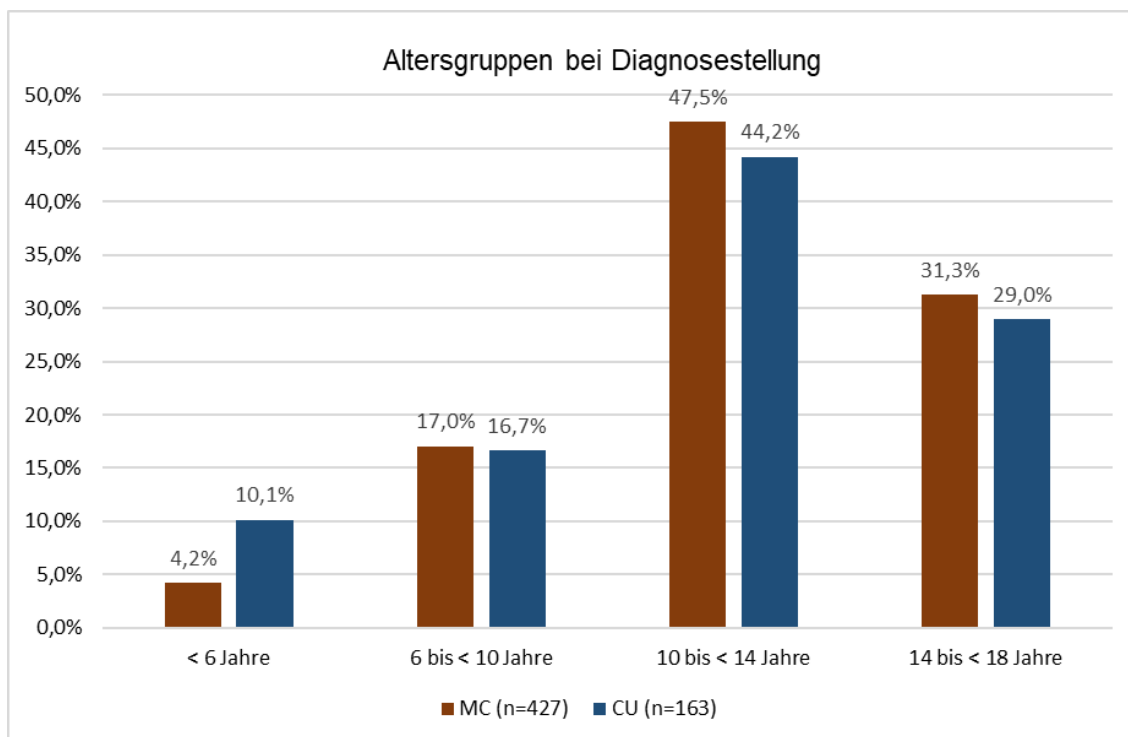


Abbildung 6: Altersgruppen bei Diagnosestellung für Infliximab-Patienten mit MC (n=358) und CU (n=138). Die x-Achse stellt die gruppierten Altersgruppen und die y-Achse die Häufigkeit in Prozent dar.

Für Patienten mit MC beträgt die Latenz vor 2018 im Median 451 Tagen [182-982 Tage] und ab 2018 bei 10 Tagen [0-220 Tage]. Für Patienten mit CU liegt die Latenz bei 444 Tagen [216-977 Tage] vor 2018 und bei 154 Tagen [14-262 Tage] ab 2018. Die Verteilungen sind in Abbildung 7 als Boxplot dargestellt.

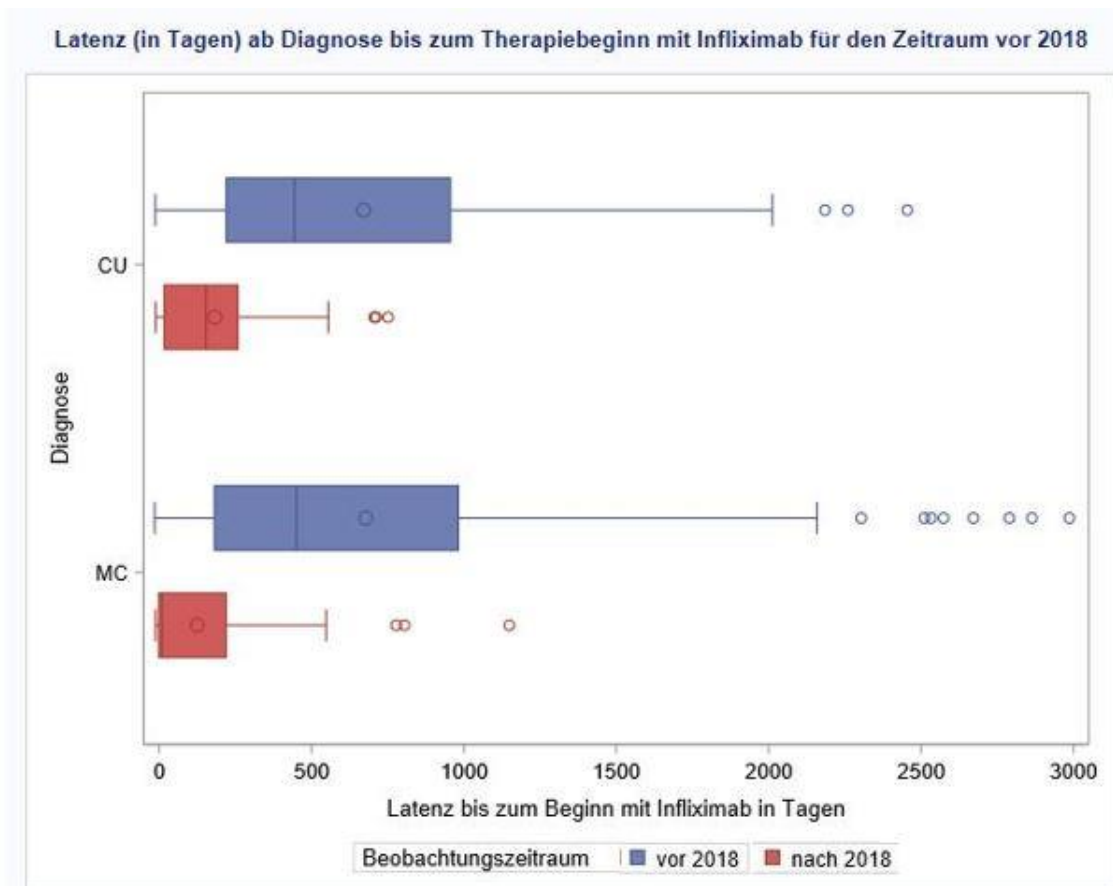


Abbildung 7: Latenz (in Tagen) ab Diagnose bis zum Therapiebeginn mit Infliximab für den Zeitraum vor und ab 2018 für Patienten mit MC (n=227 bzw. n= 131) und CU (n=73 bzw. n=65). Auf der x-Achse ist die Latenz in Tagen dargestellt und die y-Achse stellt die Unterteilung der beiden Diagnosen dar.

Für den folgenden Boxplot wurden die MC-Patienten in POPO-positive und POPO-negative Patienten sowie nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (vor oder ab 2018) aufgeteilt. Hier zeigt sich ebenfalls eine kürzere Latenz bei den POPO-positiven Patienten im Zeitraum ab 2018 (Median 1 Tag [0-207 Tage]) im Vergleich zu den Patienten mit der Diagnosestellung vor 2018 (Median 384 Tage [138-852 Tage]).

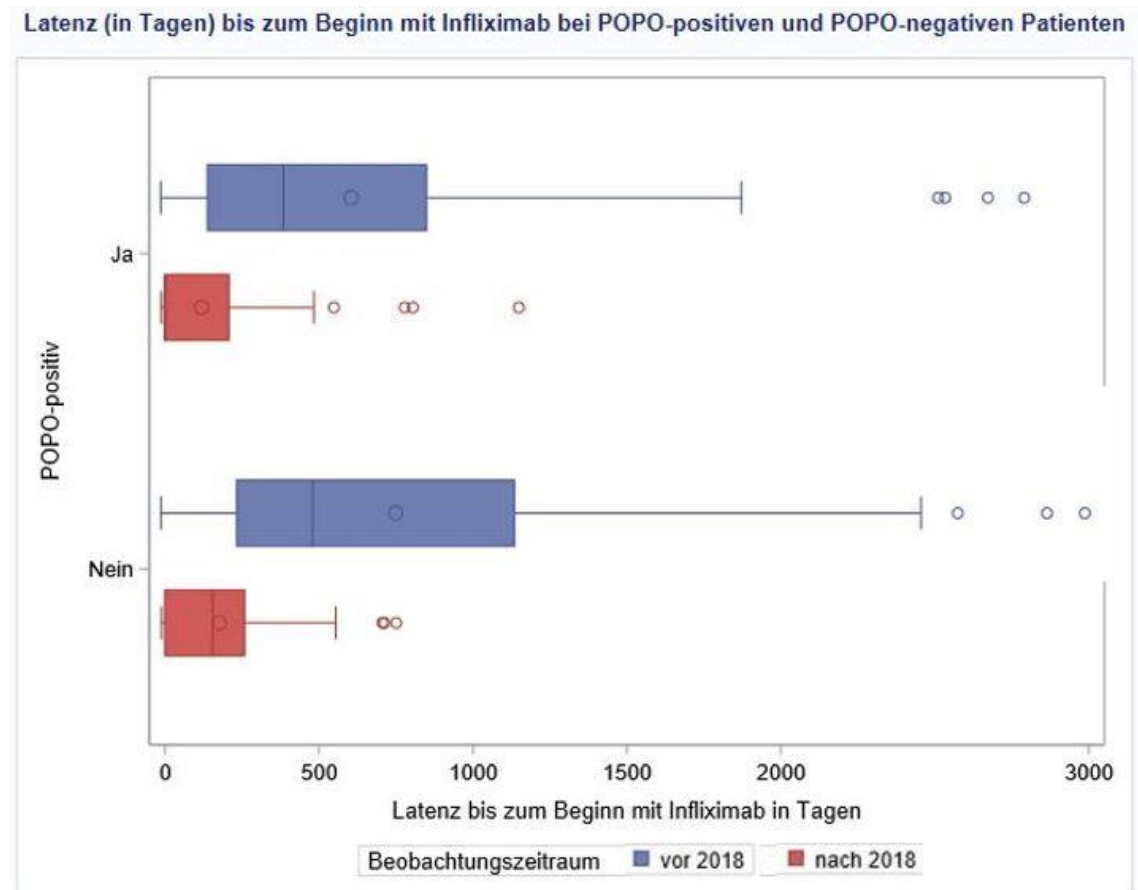


Abbildung 8: Latenz bis zum Beginn mit Infliximab (x-Achse) im Vergleich POPO-positive (n=150 bzw. n=107) und POPO-negative (n=150 bzw. n=89) Patienten jeweils im Beobachtungszeitraum vor und ab 2018 (y-Achse).

In der folgenden Abbildung wird die Vormedikation für Patienten mit MC und CU in dem Zeitraum ab Registrierung bis zum Beginn der Therapie mit Infliximab betrachtet. Kortikoide (48,9 % bzw. 69,6 %), 5-ASA (39,7 % bzw. 68,8 %) und Azathioprin (56,7 % bzw.

69,6%) sind die drei häufigsten Medikamentengruppen, die zum Einsatz gekommen sind.

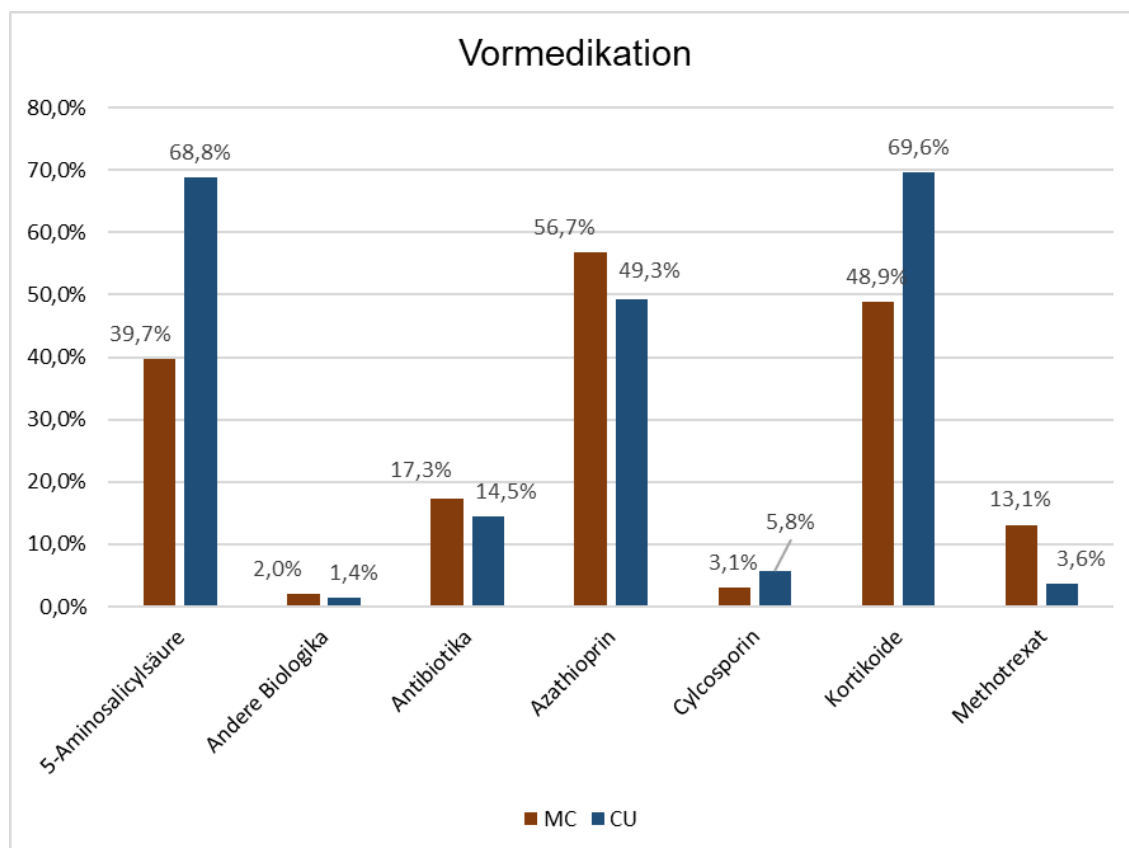


Abbildung 9: Vormedikation für den Zeitraum vor der Einnahme von Infliximab für Patienten mit MC und CU. Die x-Achse stellt die verschiedenen Medikamente dar für jeweils MC und CU. Die y-Achse stellt die Häufigkeitsangaben in Prozent dar.

Für die Patientengruppen vor und ab 2018 wird die kumulative Kortikoiddosis bis zum Therapiebeginn mit Infliximab erstellt.

Von den Patienten mit der Diagnosestellung vor 2018 kann man bei 141 Patienten eine kumulative Kortikoiddosis berechnen. Im Median erhalten die Patienten 74 mg Kortikoide/kg KG [IQR: 34,5-171,5]. Die Patienten mit der Diagnosestellung ab 2018 (n=33) erhalten im Median 48 mg/kg KG Kortikoide [IQR: 20-88,5]. Bei inhomogener Gruppenverteilung sowie schiefer Verteilung der Werte, werden die Werte zunächst logarithmiert und anschließend wird der T-Test angewendet. Die reduzierte kumulative Kortikoiddosis bei Patienten mit der Diagnosestellung ab 2018 ist als signifikant anzusehen $p = 0,001$ und entspricht nach Cohen [Cohen, 1988] mit $d=0,535$ einem mittelstarken Effekt.

Die Patienten werden nun nach ihrer Diagnose separat betrachtet. Im Beobachtungszeitraum vor 2018 erhalten 141 von 227 Patienten mit MC vor dem Beginn mit Infliximab eine Therapie mit Kortikoiden. Bei 93 Patienten lässt sich eine Kortikoiddosis berechnen.

Im Beobachtungszeitraum vor 2018 erhalten 58 Patienten mit CU Kortikoide vor dem Beginn mit Infliximab. Bei 39 Patienten lässt sich eine Kortikoiddosis berechnen. Patienten mit MC erhalten kumulativ bis zu 15.000 mg/Kg KG Kortikoide. Patienten mit CU erhalten kumulativ bis zu 7.500 mg/Kg KG Kortikoide. Im Durchschnitt erhalten die Patienten vor 2018 kumulativ 522 mg/Kg KG Kortikoide (SD 1.658)

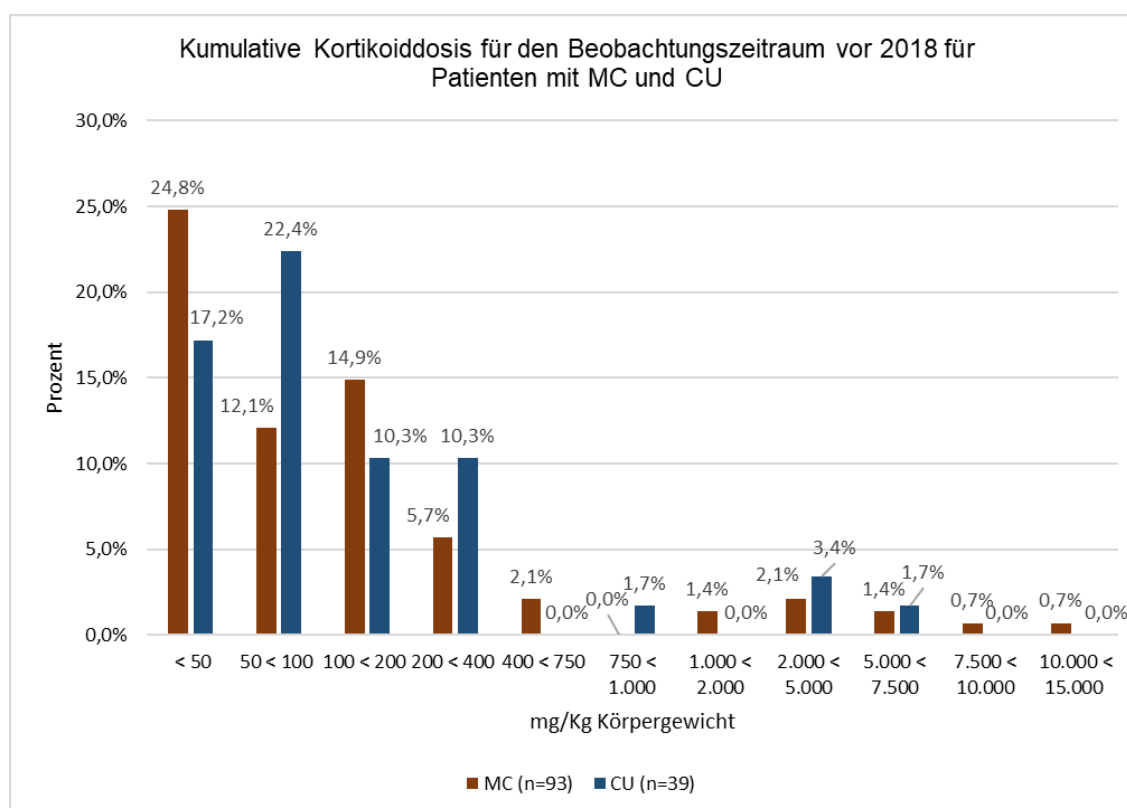


Abbildung 10: Kumulative Kortikoiddosis für Infliximab-Patienten mit MC bzw. CU für den Beobachtungszeitraum vor 2018. Die x-Achse stellt die kumulative Kortikoiddosierung in mg/Kg Körpergewicht für MC und CU dar. Die y-Achse stellt die Häufigkeitsverteilung in Prozent dar.

Folgend ist dies analog für den Beobachtungszeitraum ab 2018 dargestellt.

Von 131 Infliximab-Patienten mit MC erhalten 34 Patienten vorher Kortikoide. Bei 14 Patienten lässt sich eine kumulative Dosis berechnen. Die Patienten erhalten kumulativ maximal 200 mg/kg KG an Kortikoiden. Im Median erfolgt eine Therapie mit 45 mg/kg KG [12-60].

Von 65 Infliximab- Patienten mit CU erhalten 38 Patienten Kortikoide. Für 16 Patienten lassen sich Kortikoiddosierung berechnen. Die Patienten erhalten im Median 62 mg/kg KG Kortikoide [25-144].

Es gibt keine Patienten, die für den Beobachtungszeitraum ab 2018 eine kumulative Kortikoiddosis von mehr als 400 mg/Kg KG erhalten.

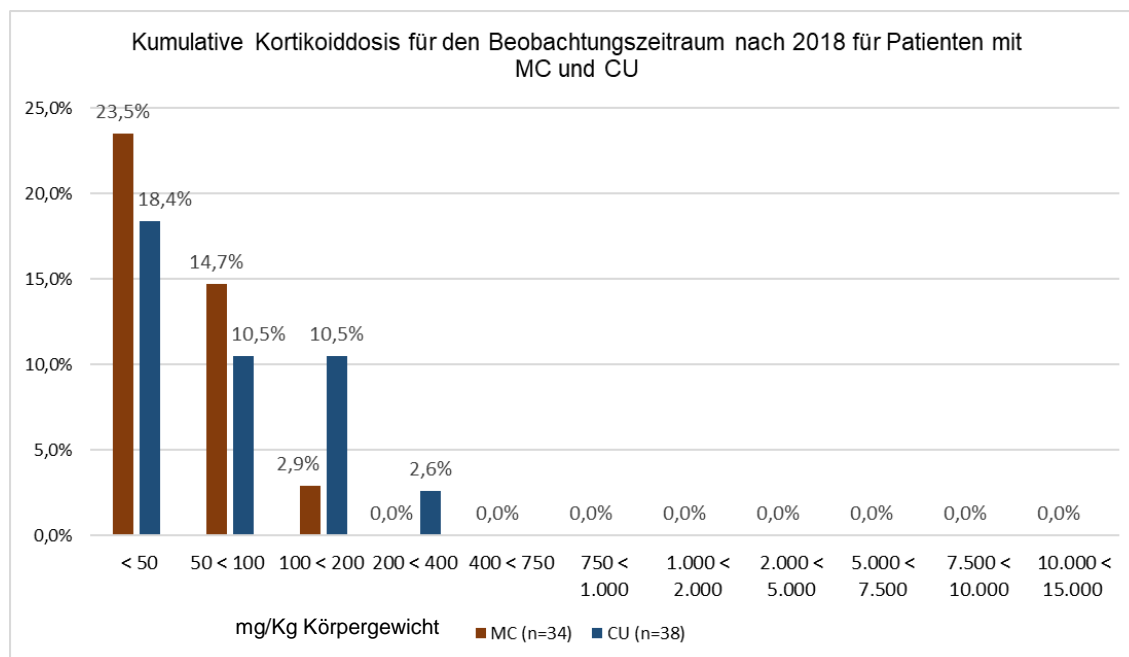


Abbildung 11: Kumulative Kortikoiddosis für Infliximab-Patienten mit MC bzw. CU für den Beobachtungszeitraum ab 2018. Die x-Achse stellt die kumulative Kortikoiddosierung in mg/Kg Körpergewicht für MC und CU dar. Die y-Achse stellt die Häufigkeitsverteilung in Prozent dar.

Im EMB werden die vorhandenen Symptome bis zur Diagnosestellung erfragt (Abbildung 12). Die drei häufigsten Symptome bei Patienten mit MC sind Bauchschmerzen (72,1 %), Diarrhoe (66,2 %) und Gewichtsverlust (62,8 %). Während Patienten mit CU am häufigsten unter Diarrhoe (88,4 %), Blut im Stuhl (88,4 %) sowie Bauchschmerzen (70,3 %) leiden.

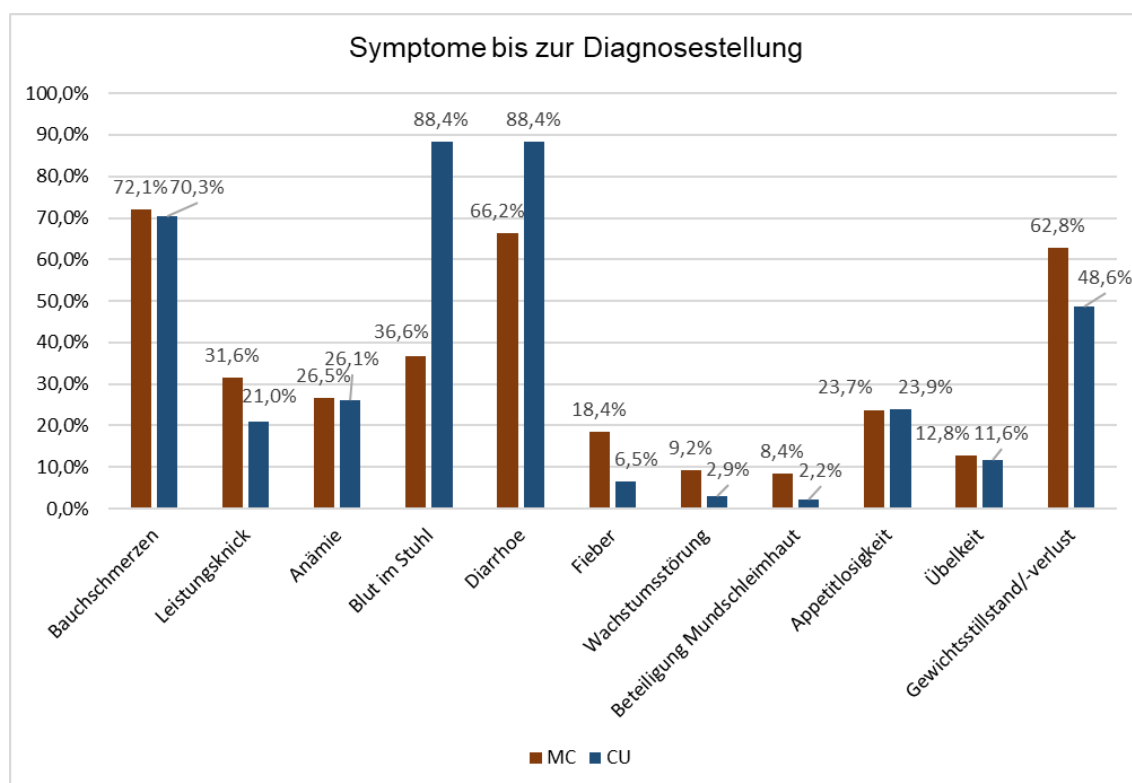


Abbildung 12: Symptome bis zur Diagnosestellung für Infliximab-Patienten mit MC und CU. Auf der x-Achse sind die Symptome aufgelistet. Die y-Achse stellt die Häufigkeitsangaben in Prozent dar.

4.1.2 Gruppe 1b und 1c

Für die folgende Abbildung wurde der BMI alters- und geschlechtsabhängig zu Beginn der Therapie sowie zum Zeitpunkt des letzten DB mit Infliximab mit Hilfe von SDS-Scores dargestellt. Dafür dienen die Werte der KiGGs-Studie des Robert-Koch-Instituts als Referenz. Dargestellt werden die Patienten, deren BMI $< -2,5$ SDS beträgt und damit ein Untergewicht besteht.

Insgesamt sind 61 Patienten von einem Untergewicht betroffen. Hiervon leiden 43 Patienten zum Zeitpunkt 2 nicht mehr an einem Untergewicht. Für sieben Patienten lässt sich zu beiden Zeitpunkten ein BMI $< -2,5$ SDS berechnen. Die Änderungen sind nach Berechnung mit dem McNemar-Test mit $p < 0,001$ signifikant.

Es folgt die Aufteilung nach den Diagnosen MC und CU. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Infliximab-Patienten mit MC bzw. CU. Es sind mehr Patienten mit MC als mit CU betroffen. Zudem sind mehr männliche Patienten betroffen.

Von 149 weiblichen Infliximab-Patienten mit MC haben 15 Patienten (10,1 %) zu Beginn der Therapie ein Untergewicht. Zum Zeitpunkt 2 sind hiervon vier Patienten (2,7 %) betroffen. Von 209 männlichen Infliximab-Patienten mit MC sind 29 Patienten (13,9 %) zu Beginn der Therapie mit Infliximab untergewichtig. Zum Zeitpunkt 2 sind acht Patienten (3,8 %) untergewichtig.

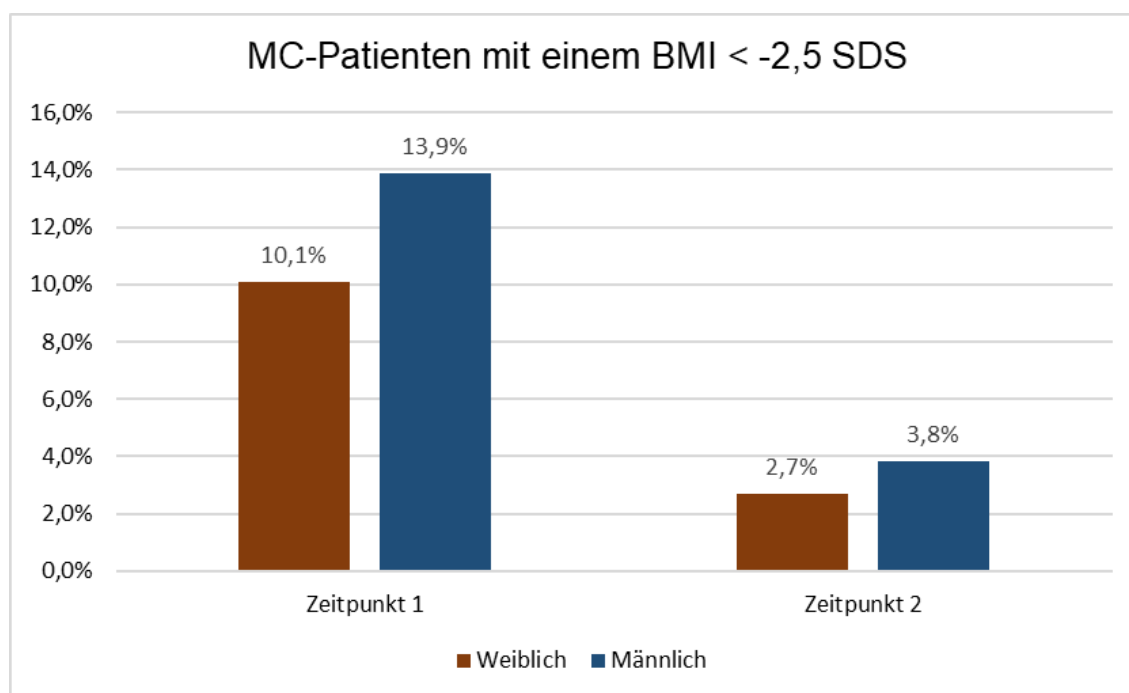


Abbildung 13: Infliximab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für MC unterteilt in weibliche und männliche Patienten (x-Achse). Die y-Achse stellt die Häufigkeitsangaben bezogen auf alle männlichen bzw. weiblichen Patienten mit Infliximab und MC in Prozent dar.

Bei Patienten mit CU kommt es zum Zeitpunkt 2 zu einer Zunahme der Patienten mit Untergewicht. Zu Beginn der Therapie hat kein weiblicher Patient und zwei männliche Patienten ein Untergewicht. Zum Zeitpunkt 2 sind es zwei weibliche Patienten und vier männliche Patienten.

Von 77 weiblichen Infliximab-Patienten mit CU hat ein Patient (1,3 %) einen BMI < -2,5 SDS zum Zeitpunkt 1 und drei Patienten (3,9 %) zum Zeitpunkt 2.

Von 86 männlichen Infliximab-Patienten mit CU haben drei Patienten (3,5 %) ein Untergewicht zum Zeitpunkt 1 und fünf Patienten (5,8 %) zum Zeitpunkt 2.

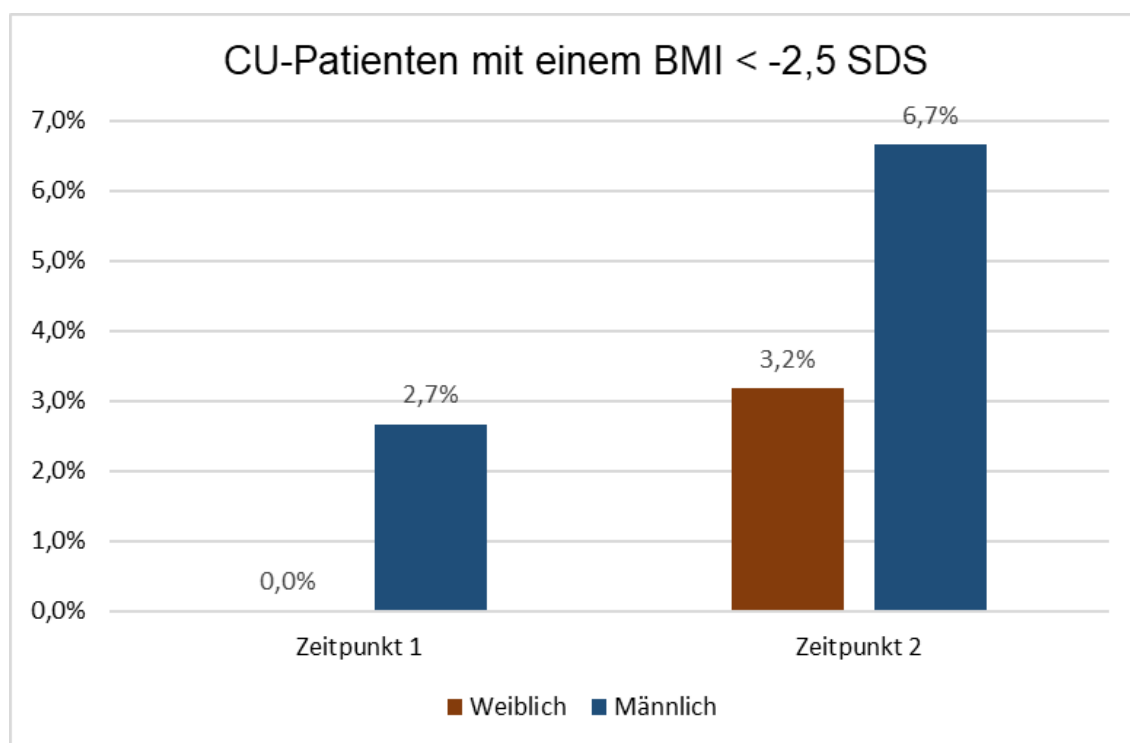


Abbildung 14: Infliximab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für CU (x-Achse). Die y-Achse stellt die Häufigkeitsangaben bezogen auf alle männlichen bzw. weiblichen Patienten mit Infliximab und CU in Prozent dar.

Folgend werden die Befunde der körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt des Beginnes mit der Infliximab-Therapie zusammengefasst und den Befunden im letzten DB mit Infliximab gegenübergestellt. Auf alle Infliximab-Patienten bezogen, unabhängig der Diagnose, ergeben sich signifikante Änderungen im Abdominal-Befund ($p < 0,001$), der Resistenzen ($p < 0,001$), Abwehrspannung ($p = 0,008$) und Komplikationen ($p < 0,001$).

Es werden die Patienten nach Diagnose betrachtet. Die folgenden Angaben beziehen sich auf alle Infliximab-Patienten mit MC ($n=358$) bzw. CU ($n=138$). Auffällige körperliche Befunde sind zum Zeitpunkt zwei bei Patienten mit MC weniger häufig festzustellen.

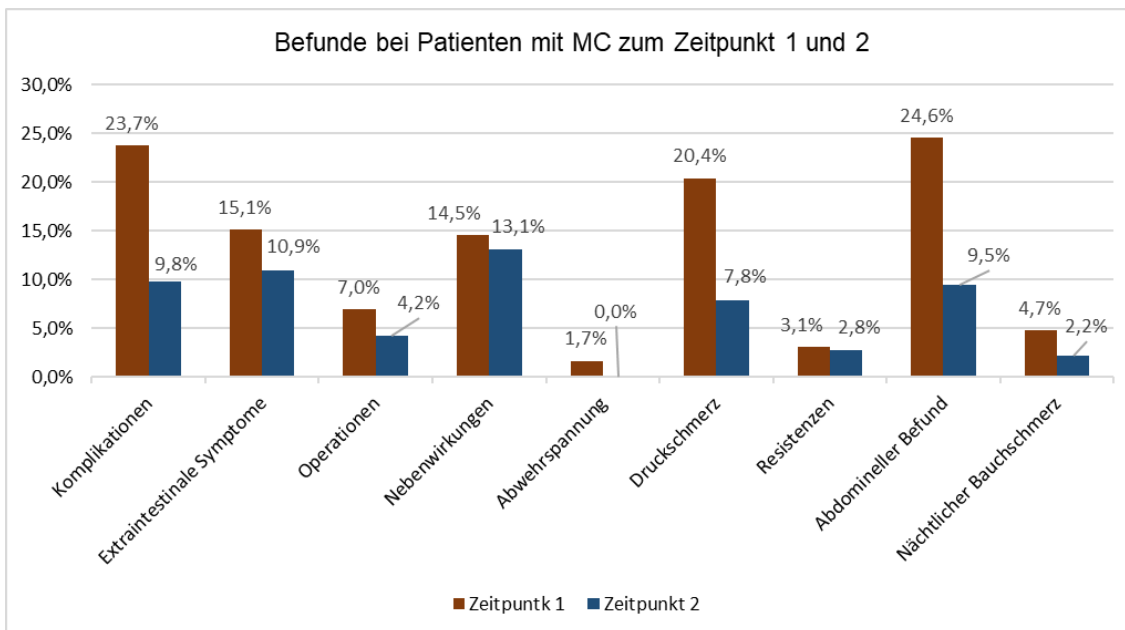


Abbildung 15: Befunde bei Infliximab-Patienten mit MC zum Zeitpunkt 1 und 2 (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsabgaben in Prozent bezogen auf alle Patienten mit Infliximab und MC dargestellt.

Patienten mit CU unter Infliximab-Therapie zeigen zum Zeitpunkt 2, mit einer Ausnahme von Operationen und extraintestinalen Symptomen, eine verminderte Häufigkeit auffälliger Befunde. Es gibt keine Änderung der Häufigkeit von Nebenwirkungen (18,4 %).

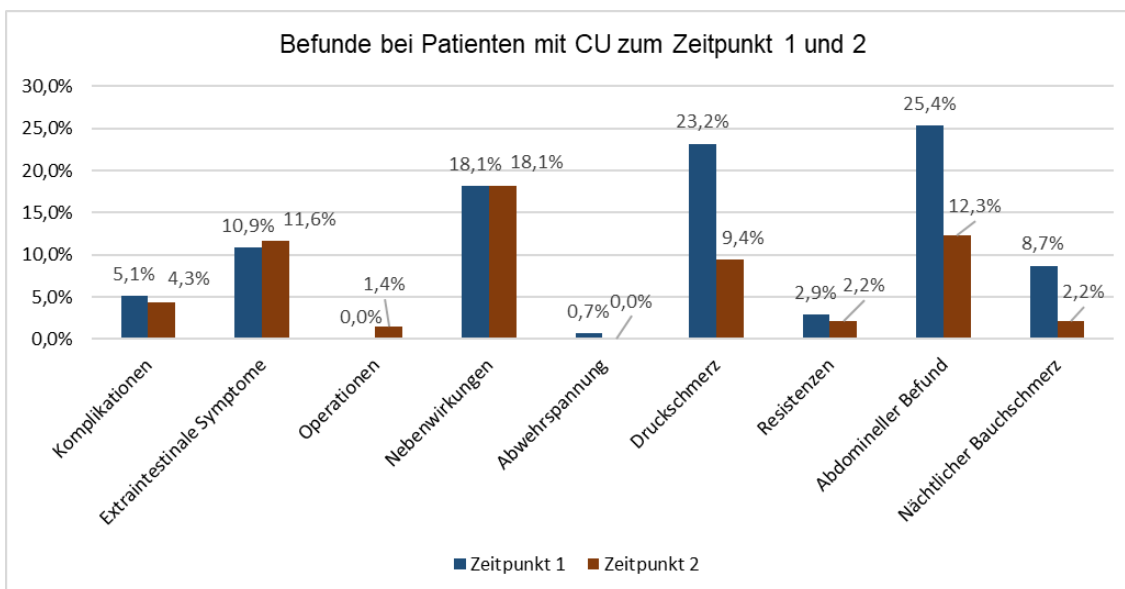


Abbildung 16: Befunde bis zur Diagnosestellung für Infliximab-Patienten mit CU zum Zeitpunkt 1 und 2 (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsabgaben in Prozent bezogen auf alle Patienten mit Infliximab und CU dargestellt.

Variablen mit ordinaler Skalierung sind folgend separat aufgeführt. Bezogen auf alle Patienten mit Infliximab sind die Änderungen der Stärke der Bauchschmerzen nach Anwendung des Vorzeichenrang-Tests als signifikant zu betrachten ($p < 0,001$; $r = 0,35$).

Folgend werden die Daten nach Diagnosen MC und CU aufgeteilt und beziehen sich auf alle Infliximab-Patienten mit MC ($n = 427$) bzw. CU ($n = 163$). Der Anteil der Patienten mit Bauchschmerzen ist zum Zeitpunkt 2 kleiner als zum Zeitpunkt 1.

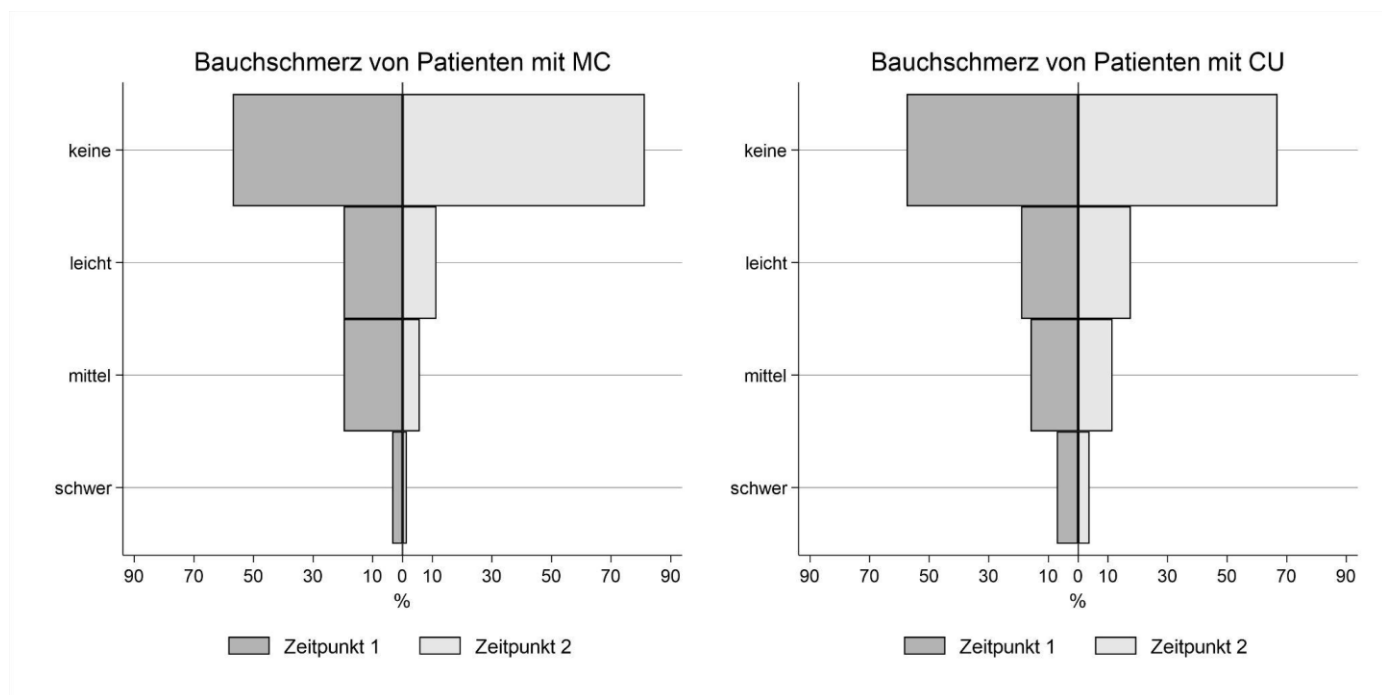


Abbildung 17: Bauchschmerzen zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab. Auf der x-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt. Die y-Achse stellt die Einstufung der Bauchschmerz-Stärke dar.

Die Aktivitätseinschränkungen im Alltag sind in Abbildung 18 zusammengefasst. Auf alle Patienten mit Infliximab bezogen ergibt sich nach Anwendung des Vorzeichenrang-Tests eine signifikante Änderung der Aktivitätseinschränkung ($p < 0,001$) sowie ein mittelstarker Effekt ($r = 0,36$) [Cohen, 1988]. Zum Zeitpunkt 2 haben sowohl Patienten mit MC als

auch CU weniger Aktivitätseinschränkungen. Die Einstufung in „gering“ und „deutlich“ wird zum Zeitpunkt 2 weniger häufig dokumentiert.

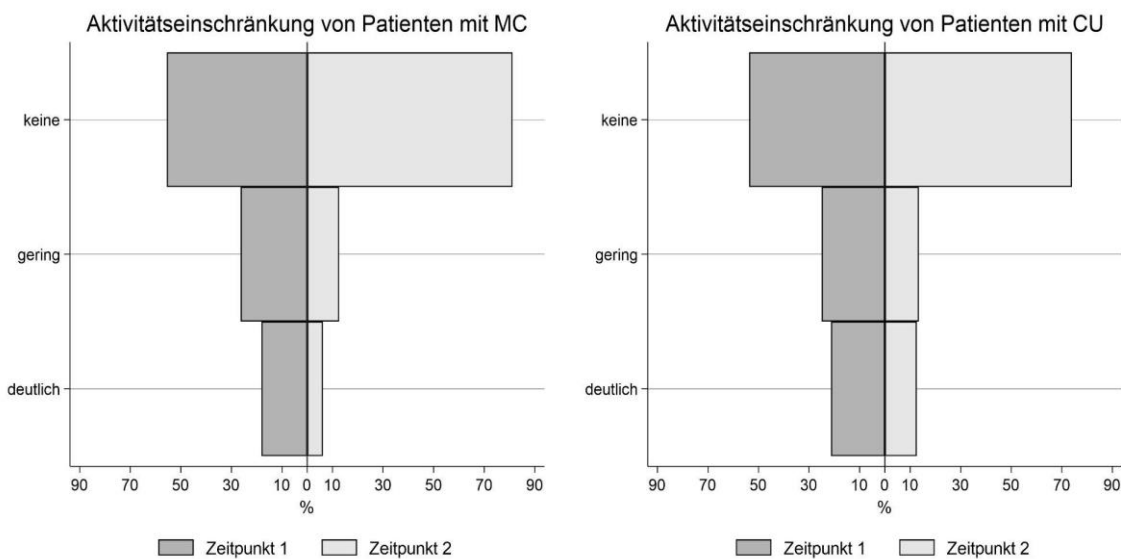


Abbildung 18: Aktivitätseinschränkung zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab. Auf der x-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt. Die y-Achse stellt die Einstufung der Aktivitätseinschränkung dar.

Die Beurteilung des subjektiven Befindens der Patienten ist Abbildung 19 zu entnehmen. Die Änderungen sind nach dem Vorzeichenrang-Test mit $p < 0,001$ signifikant und zeigen mit $r = 0,35$ einen mittelstarken Effekt [Cohen, 1988]. Bei Patienten mit MC und CU steigt der Anteil der Patienten, die das Befinden als „sehr gut“ und „gut“ beschreiben.

Die übrigen Angaben werden zum Zeitpunkt 2 weniger häufig angegeben. Eine Ausnahme bilden die Patienten mit CU, diese zeigen keine Änderung des Befindens mit der Ausprägung "sehr schlecht" (1,4 %).

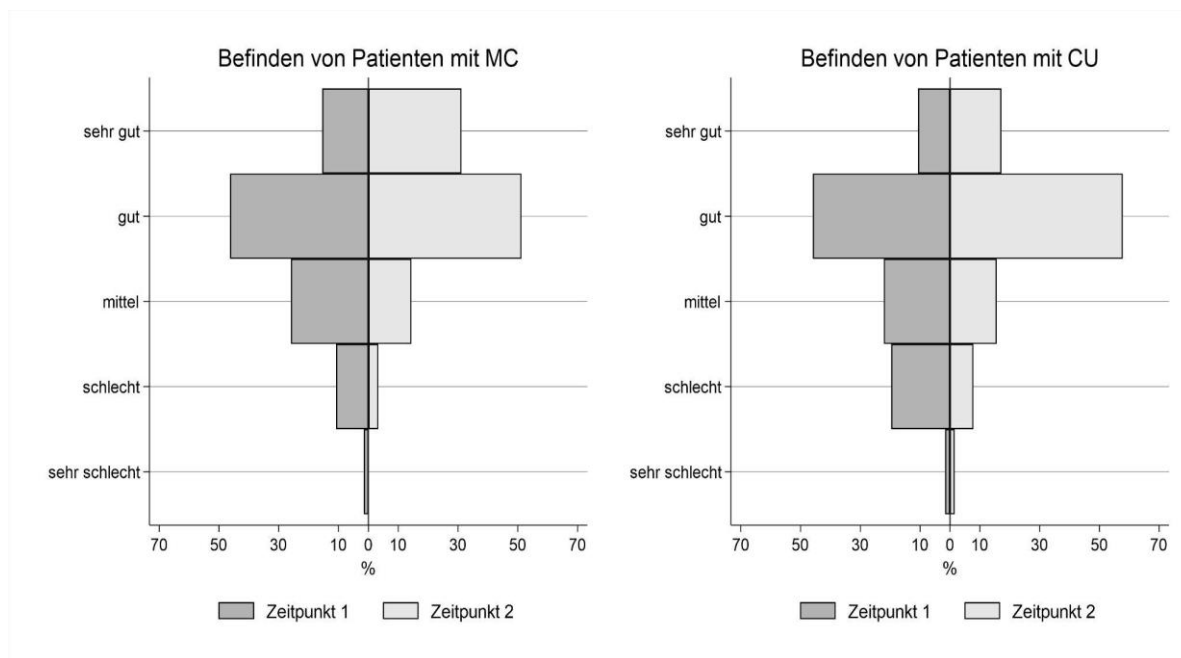


Abbildung 19: Befinden zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab. Auf der x-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt. Die y-Achse stellt die Einstufung des Befindens dar.

Tabelle 6 fasst die laborchemischen Befunde der Infliximab-Patienten zum Zeitpunkt 1 und 2 zusammen. Es werden das kleine Blutbild sowie die Entzündungsparameter ausgewertet. Dargestellt sind die Median-Werte der laborchemischen Blutuntersuchung mit dem jeweiligen IQR. Bei Patienten mit MC zeigen zum Zeitpunkt 2 eine Zunahme des Hämoglobins sowie Hämatokrits. Die übrigen Laborparameter sind zum Zeitpunkt 2

rückläufig. Eine signifikante Änderung im Wilcoxon-Test zeigt sich für Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten und das Calprotektin.

Tabelle 6: Der Median der Laborwerte mit IQR zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.

	MC		CU	
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
Hämoglobin [mmol/l]	7,6 [6,8-8,2]	8,1 [7,5-8,8]	7,3 [6,4-8,1]	8,2 [7,4-8,8]
Hämatokrit	0,37 [0,34-0,39]	0,39 [0,36-0,41]	0,36 [0,32-0,39]	0,39 [0,35-0,41]
Thrombozyten [Gpt/l]	373,5 [298,3-464,8]	304,0 [256,0-369,8]	394,5 [295,5-479,0]	308,5 [259,0-385,5]
Leukozyten [Gpt/l]	7,3 [5,4-10,1]	6,4 [5,2-8,0]	8,0 [5,8-11,4]	6,8 [5,5-8,5]
CRP [mg/l]	5,0 [1,0-26,1]	1,4 [0,7-6,5]	3,0 [1,0-12,0]	1,0 [0,9-5,0]
BSG [mm/h]	15,0 [7,0-30,0]	11,0 [5,0-18,0]	16,0 [7,3-37,3]	12,0 [5,3-23,0]
Calprotektin [mg/Kg]	522,5 [143,0-1437,5]	154,0 [50,0-799,25]	615,0 [267,8-2227,5]	148,5 [41,5-639,3]

Zu Beginn der Therapie ergibt sich ein Median für den wPCDAI von 23,8 Punkten und für den PUCAI von 15 Punkten. Der wPCDAI im letzten DB mit liegt im Median bei einem Wert von 17,5 Punkten. Der PUCAI liegt im Median bei 5 Punkten (Tabelle 7).

Tabelle 7: wPCDAI und PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.

	Zeitpunkt	Minimum	Maximum	Median [IQR]
wPCDAI	1	0	102,5	23,8 [10-40]
	2	0	97,5	17,5 [10-25]
PUCAI	1	0	85	15 [0-40]
	2	0	75	5,0 [0-21,25]

In Abbildung 20 und Abbildung 22 sind der wPCDAI sowie der PUCAI als Lineplot für die beiden Beobachtungszeiten dargestellt. Die roten Linien stellen eine Zunahme des Aktivitätsscores dar, die grünen Linien eine Abnahme des Wertes. Ein unveränderter Wert ist grau dargestellt.

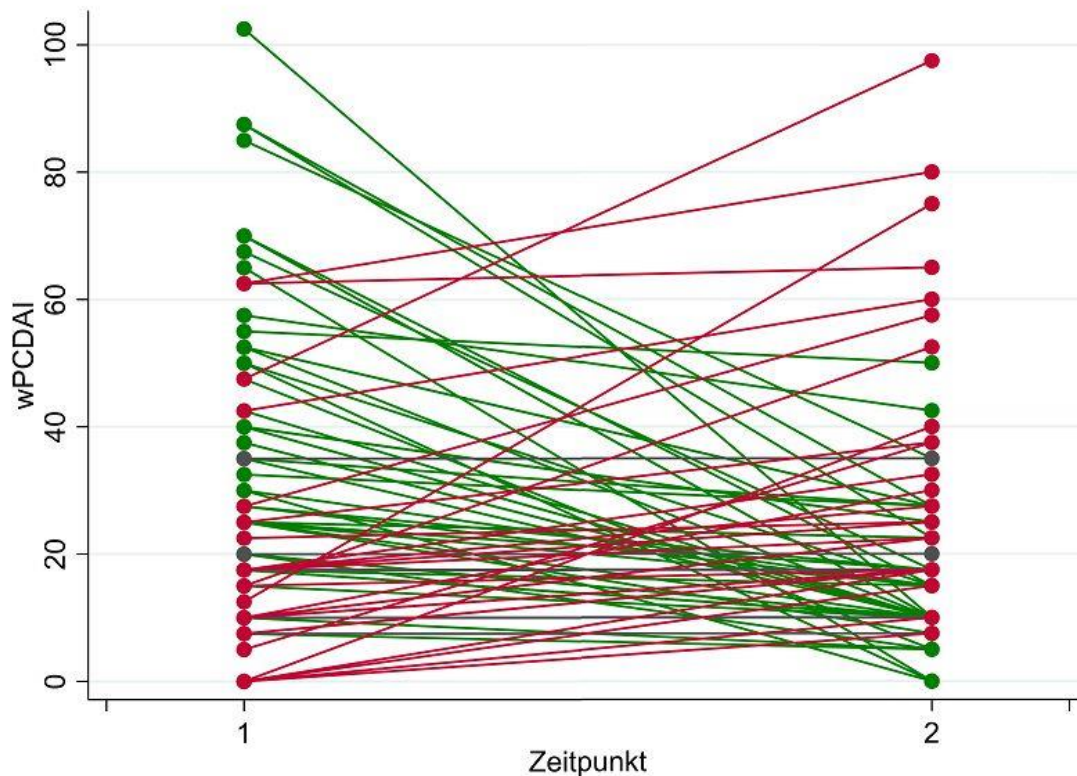


Abbildung 20: wPCDAI zum Zeitpunkt 1 und 2 [rote Linien: Zunahme des wPCDAI; grüne Linien: Abnahme des wPCDAI; graue Linien: unveränderter wPCDAI]. Die x-Achse stellt die beiden Zeitpunkte 1 und 2 dar. Die y-Achse gibt den Punktwert des cwPCDAI wieder.

In Abbildung 20 ist die wPCDAI-Entwicklung als Boxplot dargestellt. Hierfür wurde die Differenz der wPCDAI-Werte zum Zeitpunkt 1 und 2 berechnet. Ein negativer Wert stellt eine Abnahme des Wertes dar. 53,3 % der wPCDAI-Werte sind zum Zeitpunkt 2 kleiner als zum Zeitpunkt 1. 17,4 % der Werte sind unverändert und 29,3 % zeigen eine Zunahme des wPCDAI. Zur Berechnung wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Es zeigt sich eine signifikante Änderung mit $p = 0,006$.

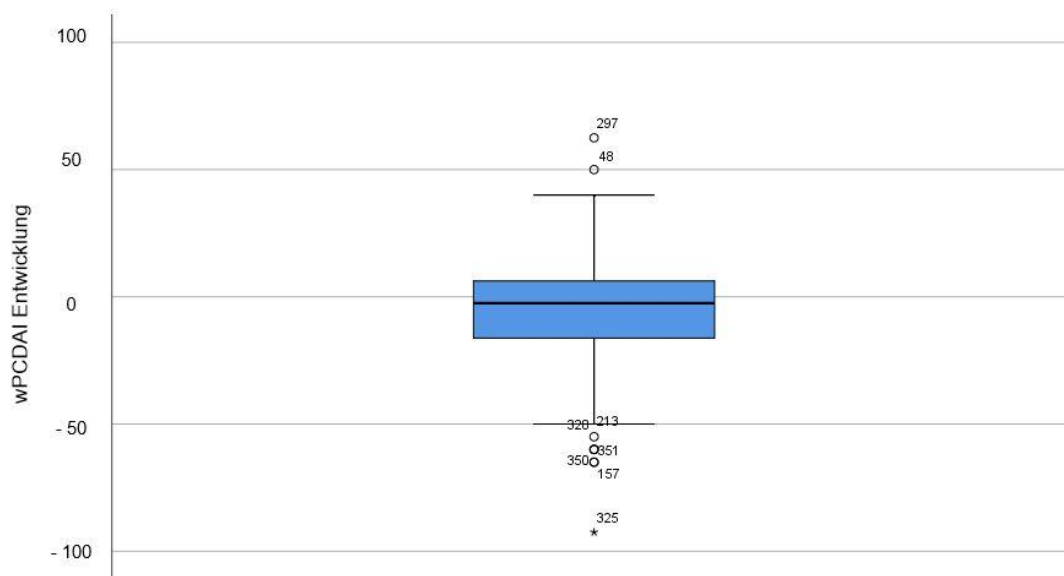


Abbildung 21: wPCDAI-Entwicklung als Differenz des wPCDAI der beiden Zeitpunkte als Boxplot [negative Werte stellen eine Abnahme des wPCDAI dar]. Die y- Achse stellt die Differenz des Punktwert des wPCDAI von Zeitpunkt 1 und 2 dar.

Analog die Darstellung des PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 als Lineplot. Die Differenz der Werte als PUCAI-Entwicklung ist in Abbildung 23 als Boxplot dargestellt. 52,3 % der Werte sind zum Zeitpunkt 2 kleiner als zum Zeitpunkt 1. 23,3 % zeigen keine Veränderung des PUCAI. 24,4 % haben zum Zeitpunkt 2 einen höheren PUCAI.

Die Änderungen des PUCAI zum Zeitpunkt 2 sind nach Berechnung mit dem Wilcoxon-Test signifikant ($p = 0,001$) und haben mit $r = 0,36$ nach Cohen [Cohen,1988] eine mittelstarke Effektstärke.

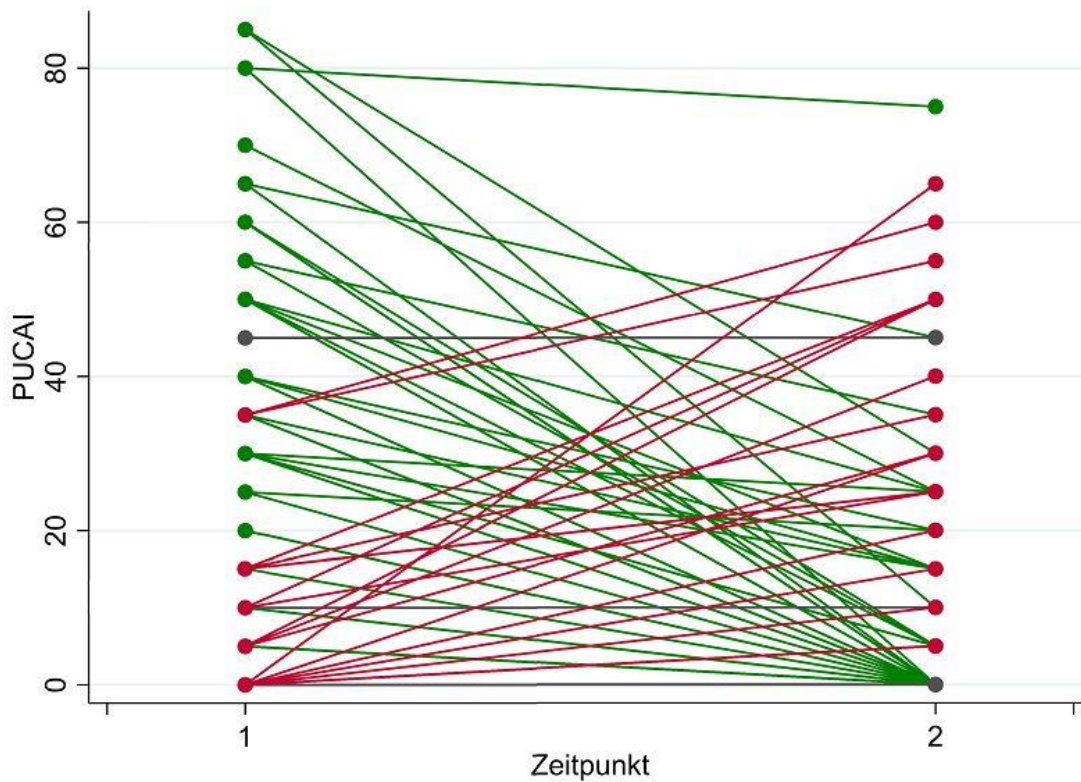


Abbildung 22: PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 unter Infliximab-Therapie (x-Achse) [rote Linien: Zunahme des PUCAI; grüne Linien: Abnahme des PUCAI; graue Linien: unveränderter PUCAI]. Die y-Achse zeigt den berechneten Punktwert des PUCAI.

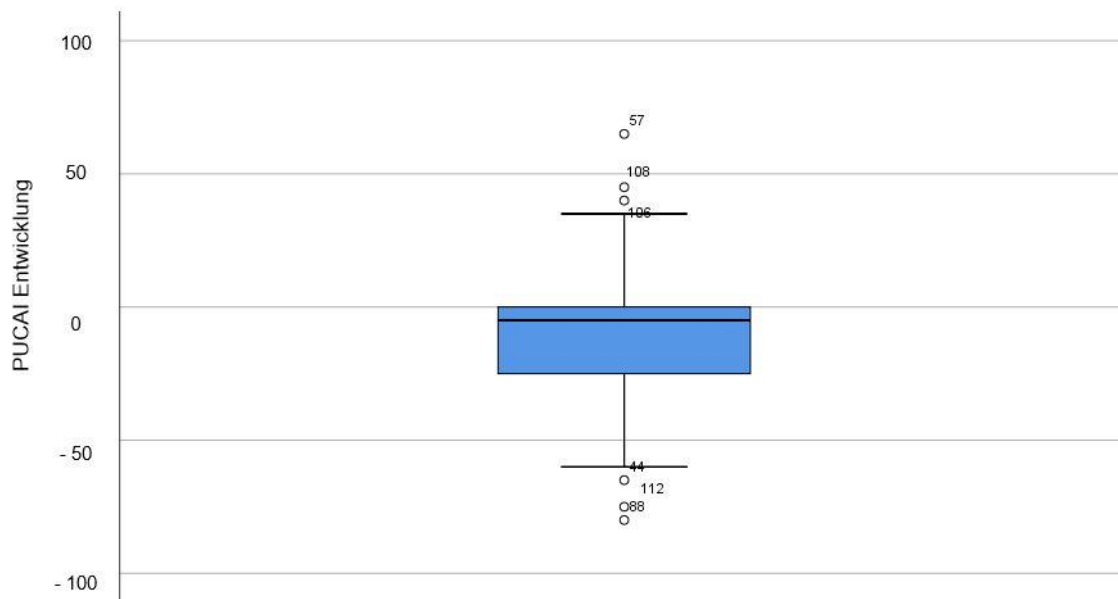


Abbildung 23: PUCAI-Entwicklung als Differenz des PUCAI der beiden Zeitpunkte als Boxplot [negative Werte stellen eine Abnahme des PUCAI dar]. Die y- Achse stellt die Differenz des Punktwertes des PUCAI von Zeitpunkt 1 und 2 dar.

Die Aktivität der Erkrankung wird durch die “ärztliche Gesamtbeurteilung” eingestuft. Auf alle Patienten mit Infliximab bezogen, unabhängig von der Diagnose, ergibt sich nach Anwendung des Vorzeichenrang-Tests eine signifikante Änderung der ärztlichen Gesamtbeurteilung mit mittelstarker Effektstärke nach Cohen ($p < 0,001$; $r=0,59$).

Sowohl Patienten mit MC als auch CU befinden sich zum Zeitpunkt 2 häufiger in Remission als zum Zeitpunkt 1 (MC: 54,7 % resp. 18,2 %; CU: 47,1 % resp. 15,2 %). Die weiteren Aktivitätsstufen, leicht bis schwer, kommen in beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt 2 weniger häufig vor.

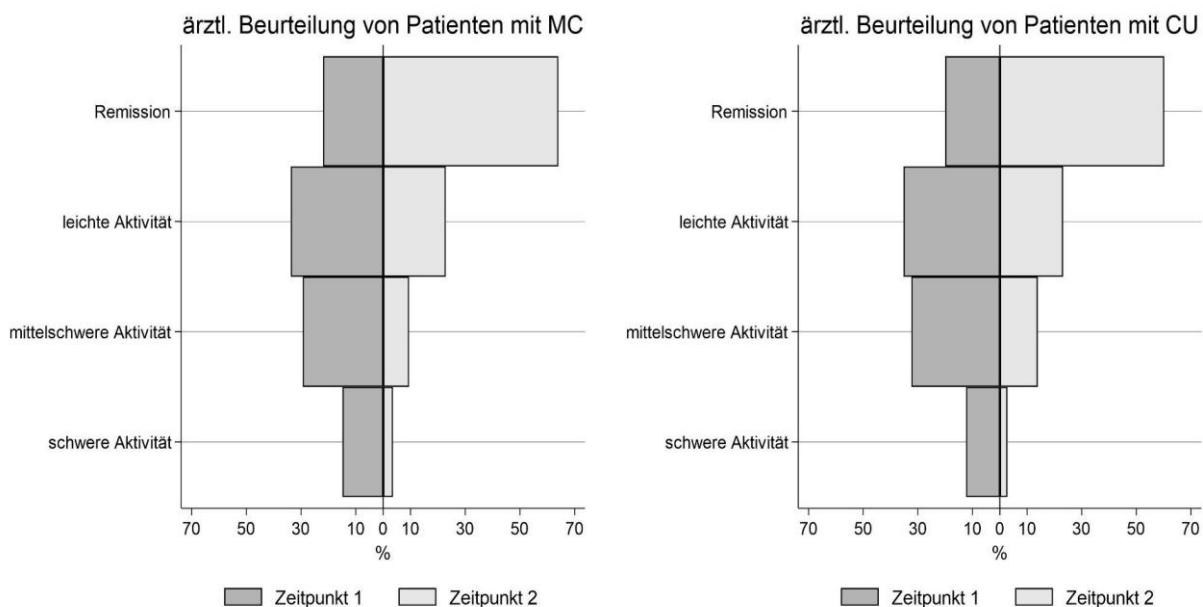


Abbildung 24: Ärztliche Gesamtbeurteilung zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab. Die x-Achse gibt die Häufigkeitsangaben in Prozent wieder. Auf der y-Achse sind die Einstufungen der ärztlichen Gesamtbeurteilung dargestellt.

Die Therapiedauer mit Infliximab wird grafisch durch die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 25) dargestellt. Hierbei wird die Therapiedauer in Tagen der Patientenanzahl mit Infliximab in der Therapie zugeordnet. MC Patienten erhalten im Median 1.330 Tage [1017-1643 Tage] Infliximab. Die maximale Therapiedauer beträgt 3.620 Tage. Die kürzeste Therapiedauer beträgt 16 Tage.

Patienten mit CU erhalten im Median 1.632 Tage [149-1850 Tage] Infliximab. Das Minimum beträgt 27 Tage. Die maximale Therapiedauer mit Infliximab beträgt 3.058 Tage.

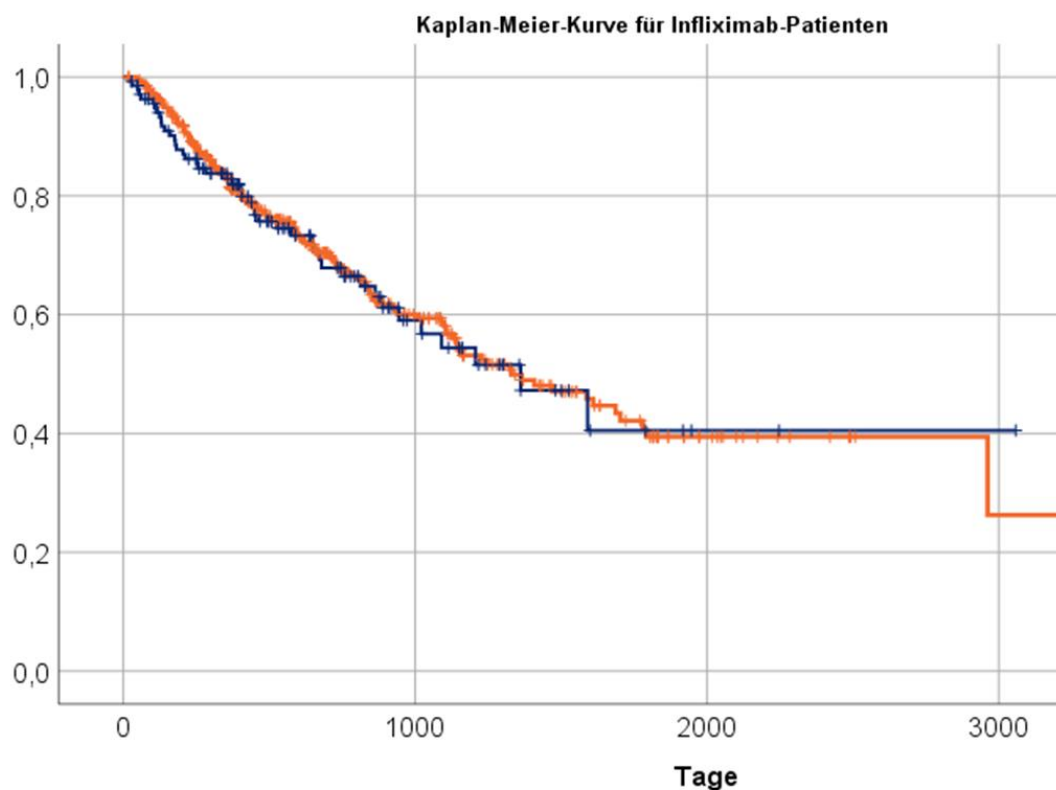


Abbildung 25: Darstellung der Therapiedauer mit Infliximab als Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit MC (rote Linie) und CU (blaue Linie) in Tagen. Die x-Achse stellt die Therapiedauer in Tagen dar. Die y-Achse stellt die Anzahl der Patienten unter Infliximab in Prozent dar.

Im Folgenden werden die POPO-positiven Patienten ausgewählt. Nach Anwendung der Einschlusskriterien, welche in 3.2 erläutert werden, ergibt sich eine Anzahl von 257 Patienten von insgesamt 358 Infliximab-Patienten mit MC (71,7 %), welche Prädiktoren für einen negativen Verlauf zeigen und somit als POPO-positiv geführt werden. 53 Patienten (14,8 %) sind POPO-2-positiv, 216 Patienten (60,3 %) sind POPO-3-positiv, 18 Patienten (5,0 %) sind POPO-4-positiv, 52 Patienten (14,5 %) sind POPO-6-positiv und 48 Patienten (13,4 %) sind POPO-7-positiv.

Für Patienten mit CU wird eine fehlende Remission nach mindestens einem Therapiejahr mit Infliximab als Kriterium für einen schweren Verlauf definiert. Dies trifft auf 49 von 138 Patienten (35,5 %) zu.

Bei 388 von 640 Patienten endet die Dokumentation der IFX Therapie im letzten DB, d.h. ist der letzte DB gleichzeitig der aktuellste DB. Insofern besteht kein definitiver Therapieabbruch.

Bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wurden folgende Therapieenden und entsprechende Gründe dokumentiert:

Bei 252 Patienten wurde die Therapie mit Infliximab beendet. Von diesen wurde bei 76 Patienten ein Grund für den Therapieabbruch angegeben (s. Tabelle 7).

Als Grund wurde bei nur 8 Patienten eine anhaltende Remission angegeben (also die Therapie als Deeskalation beendet), allerdings befanden sich 131 Patienten zum Zeitpunkt 2 in Remission.

Tabelle 8: Gründe für einen Therapieabbruch von Infliximab.

<u>Gründe für einen Therapieabbruch</u>		
Loss-Of-Response	32	42,1%
immunogen	20	26,3%
nicht immunogen	12	15,8%
Deeskalation/Remission	8	10,5%
Nebenwirkungen/Komplikationen	20	26,3%
Sonstiges	16	21,1%

4.2 Gruppe: Adalimumab

Für die Therapiegruppe mit Adalimumab in der Therapie ergeben sich 2.858 DB von 180 Patienten (6,8 % aller Patienten des Registers). Hiervon erfolgte bei 107 Patienten (59,4 %) mit 2.136 DB die Diagnosestellung vor 2018 und bei 73 Patienten (40,6 %) mit 722 DB ab 2018.

4.2.1 Gruppe 2a - Zeitraum vor der Adalimumab-Therapie

Nachstehend sind die Patienten nach Diagnosen und Geschlecht aufgeteilt. 8,8 % aller weiblichen und 8,9 % aller männlichen MC-Patienten erhalten Adalimumab.

3,2 % aller weiblichen CU-Patienten und 3,9 % aller männlichen CU-Patienten erhalten eine Therapie mit Adalimumab.

Tabelle 9: Aufteilung der Adalimumab-Patienten nach Diagnosen und Geschlecht.

	MC (n= 135)	CU (n= 32)
weiblich (n=74)	55	14
männlich (n=106)	80	18

Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 12,6 Jahre alt (IQR 4,1). Das Lebensalter zu Beginn der Therapie wird zur besseren Darstellung in vier Altersgruppen unterteilt und ist der Abbildung 26 zu entnehmen. Der größte Anteil der Patienten aus dem CEDATA-Register, die mit Adalimumab therapiert werden, sind zwischen 10 und < 14 Jahre alt (MC: 47,4%; CU: 46,9 %).

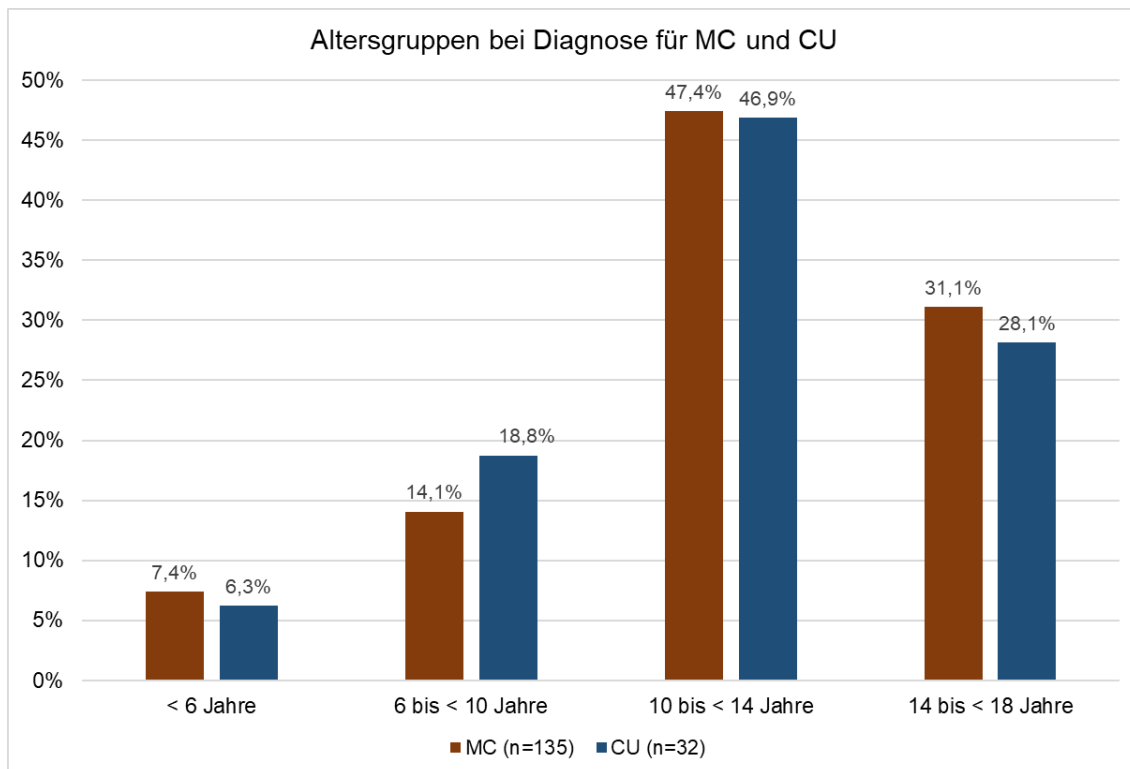


Abbildung 26: Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für MC und CU. Die x-Achse stellt die gruppierten Altersgruppen in Jahren und die y-Achse die Häufigkeit in Prozent dar.

Für Patienten mit MC beträgt die Latenz vor 2018 bei 1.117 Tagen [682-1678 Tage] und ab 2018 bei 160 Tagen [13-292 Tage]. Für Patienten mit CU liegt die Latenz bei 1.159 Tagen [665-1507 Tage] vor 2018 und bei 284 Tagen [144-627 Tage] ab 2018. Die Verteilungen sind in Abbildung 27 als Boxplot dargestellt.

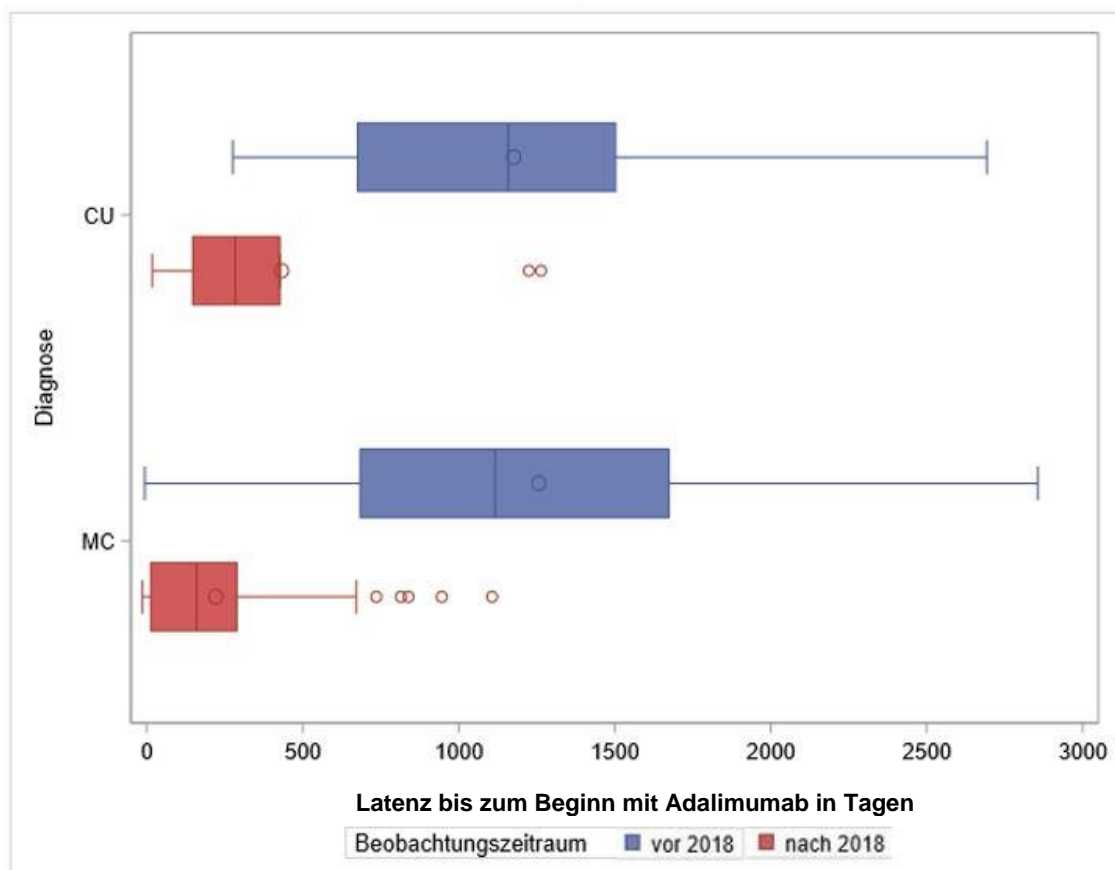


Abbildung 27: Latenz (in Tagen) ab Diagnose bis zum Therapiebeginn mit Adalimumab für den Zeitraum vor und ab 2018 für Patienten mit MC und CU. Auf der x-Achse ist die Latenz in Tagen dargestellt und die y-Achse stellt die Unterteilung der beiden Diagnosen dar.

Es folgt eine Unterteilung in POPO-positive und POPO-negative Patienten und eine zeitliche Einteilung nach den beiden Beobachtungszeitpunkten. Die Latenz in Tagen bis zum Beginn mit Adalimumab wird als Boxplot dargestellt. POPO-positive Patienten erhalten vor 2018 nach 318 Tage ab Diagnosestellung [0-773 Tage] Adalimumab und ab 2018 nach 31 Tagen [0-298 Tage].

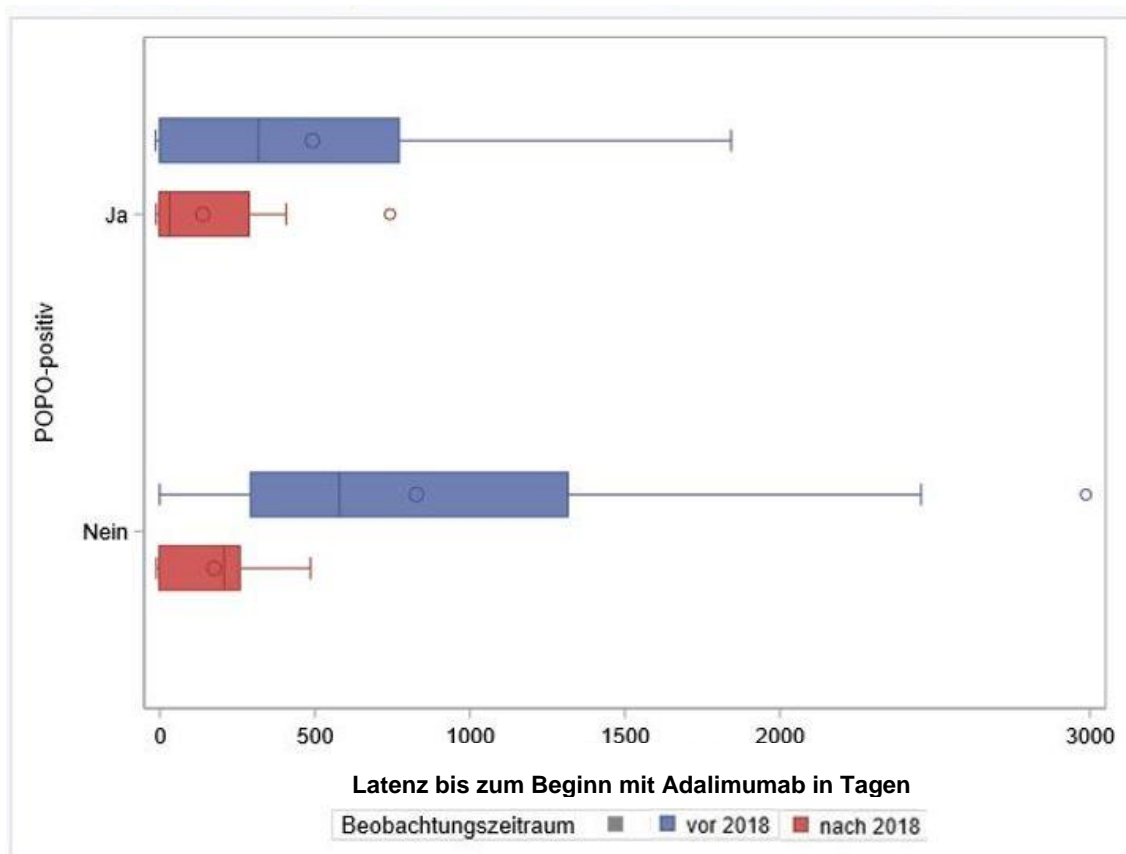


Abbildung 28: Latenz (in Tagen) ab Diagnose bis zum Therapiebeginn mit Adalimumab (x-Achse) für den Zeitraum vor und ab 2018 für Patienten mit MC für POPO-positive bzw. POPO-negative Patienten (y-Achse).

Analog zu den Patienten mit Infliximab wird in Abbildung 29 die Vormedikation für Patienten mit MC bzw. CU ausgewertet. Die meisten Patienten erhalten vor dem Beginn mit Adalimumab eine Therapie mit 5-Aminosalicylsäure (35,6 % bzw. 84,4 %), Kortikoide (54,1 % bzw. 78,1 %) und Azathioprin (60,7 % bzw. 68,8 %).

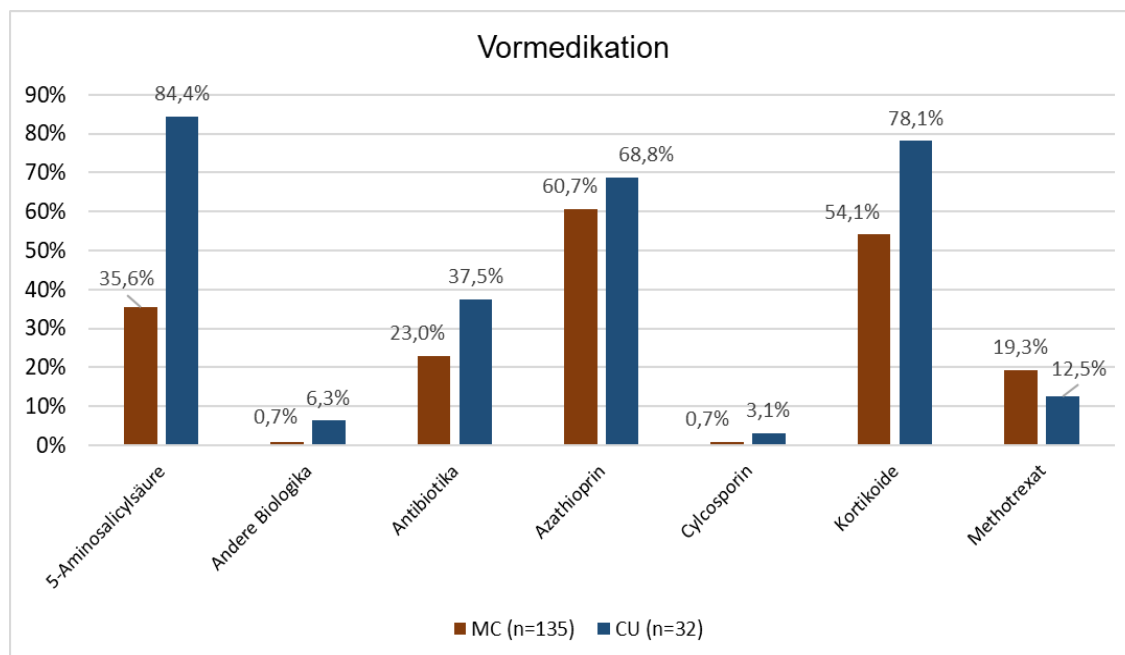


Abbildung 29: Vormedikation für den Zeitraum vor der Einnahme von Adalimumab für Patienten mit MC und CU (x-Achse). Die y-Achse stellt die Häufigkeitsangaben in Prozent dar.

Für den Beobachtungszeitraum vor und ab 2018 wurden die kumulative Kortikoiddosis bis zum Therapiebeginn mit Adalimumab erstellt.

Im Beobachtungszeitraum vor 2018 haben 77 Adalimumab-Patienten einen MC. Hiervon erhalten 54 Patienten vor dem Therapiebeginn mit Adalimumab Kortikoide. Bei 44 von diesen Patienten lässt sich eine Kortikoiddosis berechnen. Im Median erfolgt eine kum. Therapie mit 72,5 mg/Kg KG Kortikoide [20-141].

Von 22 Adalimumab-Patienten mit CU, im Beobachtungszeitraum vor 2018, erhalten 18 Patienten Kortikoide vor dem Beginn mit Adalimumab. Bei 13 Patienten lässt sich eine kumulative Kortikoiddosis berechnen. Im Median erhalten die Patienten vor 2018 kumulativ 153 mg/Kg KG Kortikoide [41-272].

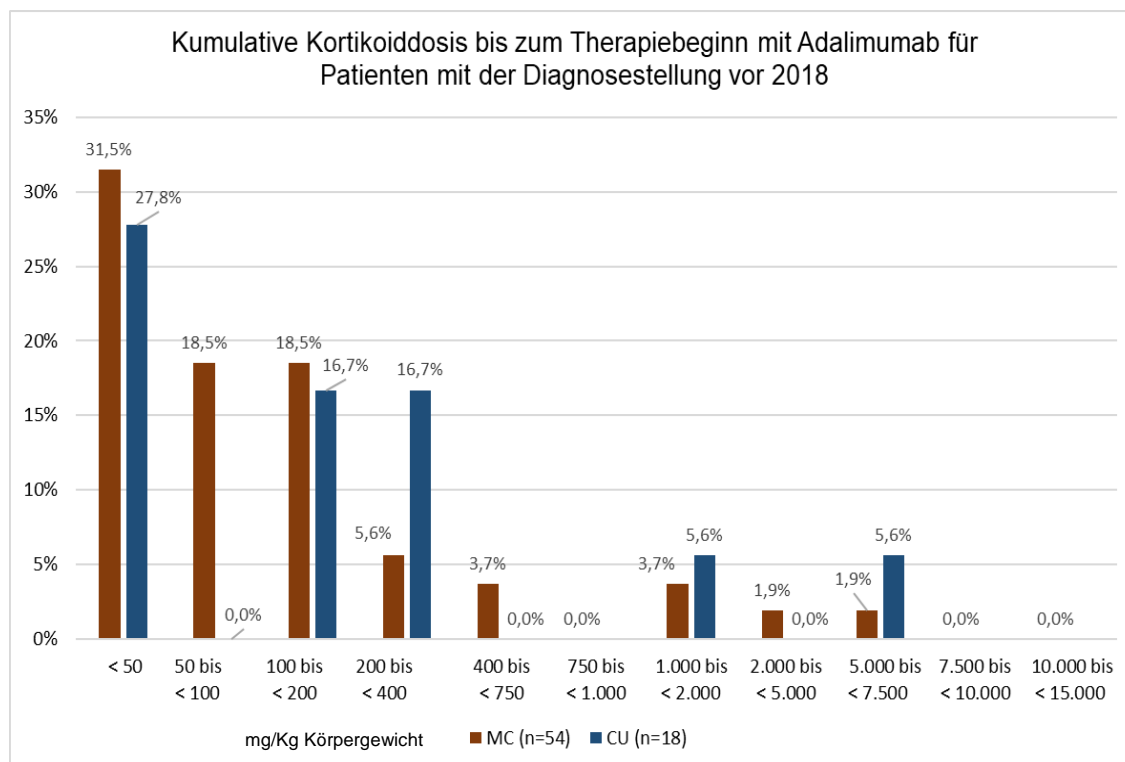


Abbildung 30: Kumulative Kortikoiddosis in mg/KG Körpergewicht für Adalimumab-Patienten mit MC bzw. CU und Diagnosestellung vor 2018 (x-Achse). Auf der y-Achse ist die Häufigkeit in Prozent dargestellt.

In der folgenden Abbildung ist die kumulative Kortikoiddosis für den Beobachtungszeitraum ab 2018 dargestellt. Von 39 Patienten mit MC, im Beobachtungszeitraum ab 2018, erhalten 19 Patienten Kortikoide. Für 10 Patienten lässt sich eine kumulative Kortikoiddosis errechnen. Die kum. Dosierung beträgt im Median 35 mg/kg KG [26-50].

Ab 2018 sind 10 Patienten mit CU registriert, hiervon erhalten sieben Patienten vor Adalimumab Kortikoide. Für sechs Patienten lässt sich eine Kortikoiddosis berechnen. Der Median der kumulativen Kortikoiddosis beträgt 72 mg/kg KG [52-178].

Patienten mit MC erhalten kumulativ maximal 400 mg/Kg Körpergewicht Kortikoide, während Patienten mit CU kumulativ maximal 200 mg/Kg Körpergewicht Kortikoide erhalten.

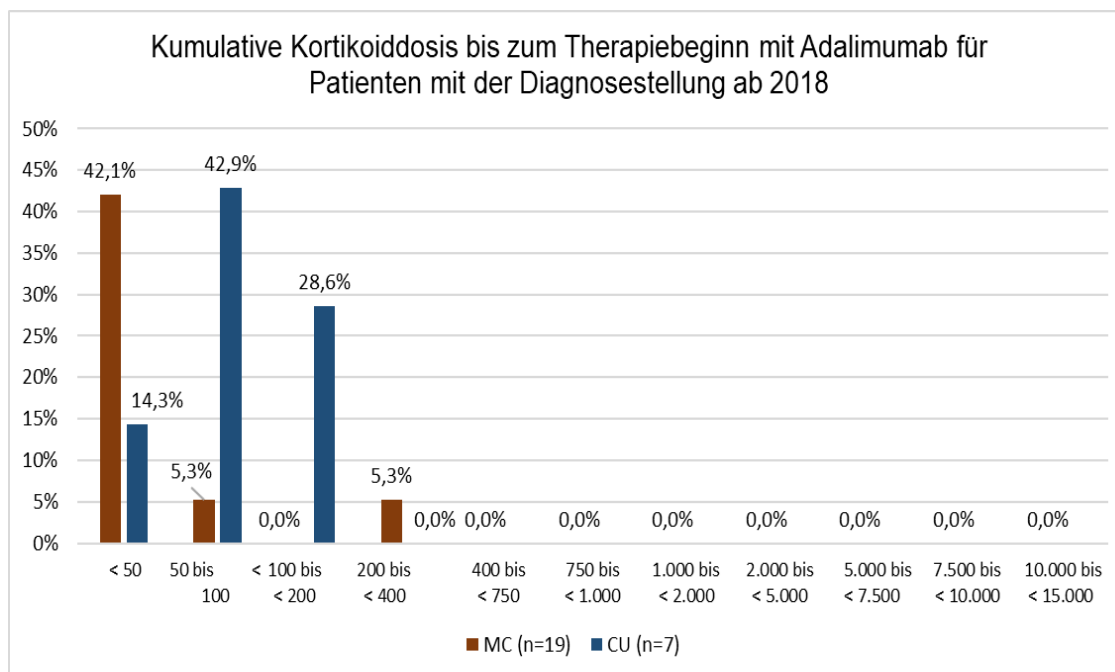


Abbildung 31: Kumulative Kortikoiddosis für Adalimumab-Patienten mit MC bzw. CU für den Beobachtungszeitraum ab 2018 (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Im EMB werden analog zu Infliximab die Symptome bis zur Diagnosestellung für Patienten mit MC und CU ermittelt (Abbildung 32). Am häufigsten berichten Patienten von Durchfall (MC 65,2 %; CU: 84,4 %) sowie Bauchschmerzen (MC: 74,8 %; CU: 59,4 %).

Das dritthäufigste Symptom ist bei Patienten mit CU eine Blutbeimengung im Stuhl (87,5 %), während Patienten mit MC mit 54,1 % einen Gewichtsstillstand/-verlust erleiden.

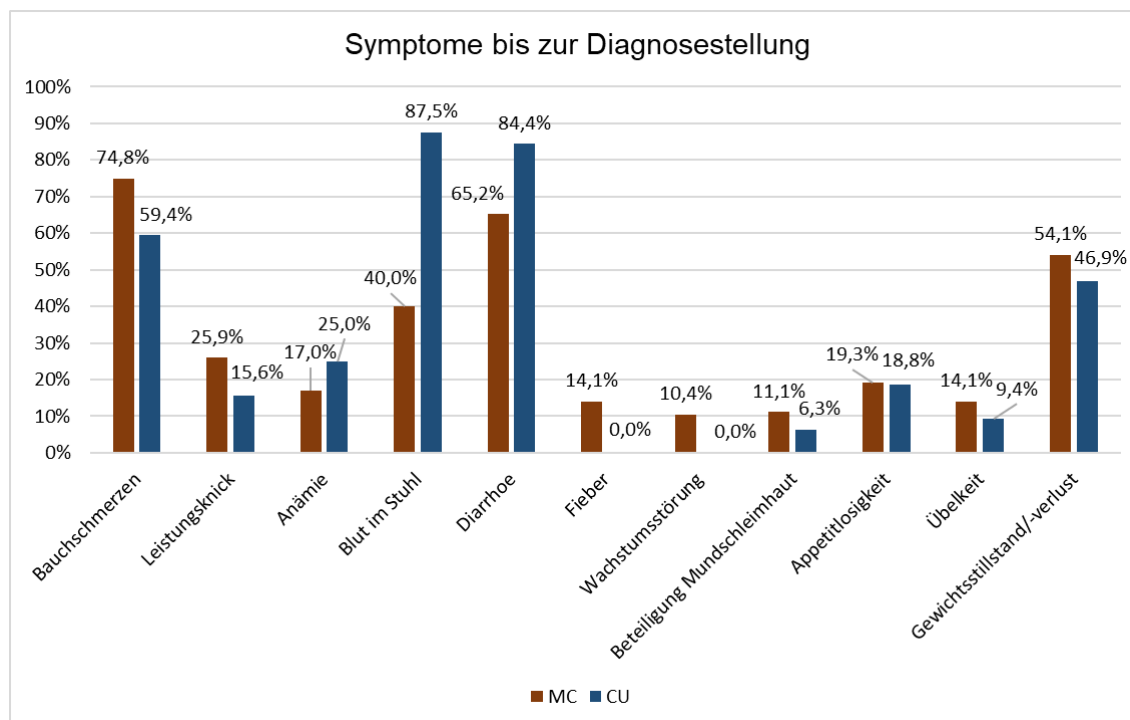


Abbildung 32: Symptome bis zur Diagnosestellung für Adalimumab-Patienten mit MC und CU (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

4.2.2 Gruppe 2b und 2c

Für das Patientenkollektiv mit einer Adalimumab-Therapie werden Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS ermittelt. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle weiblichen bzw. männlichen Infliximab-Patienten mit MC bzw. CU.

Zehn Patienten sind zum Beginn der Therapie mit Adalimumab untergewichtig. Im letzten Bogen mit Adalimumab betrifft dies sechs Patienten.

Von 55 weiblichen Adalimumab-Patienten mit MC haben vier Patienten (7,3 %) zu Beginn der Therapie eine einen BMI < - 2,5 SDS. Zum Zeitpunkt 2 sind zwei Patienten (3,6 %) betroffen.

5 von 80 (6,3 %) männliche Adalimumab-Patienten mit MC sind zum Zeitpunkt 1 und ein Patient (1,3 %) ist zum Zeitpunkt 2 von einem Untergewicht betroffen.

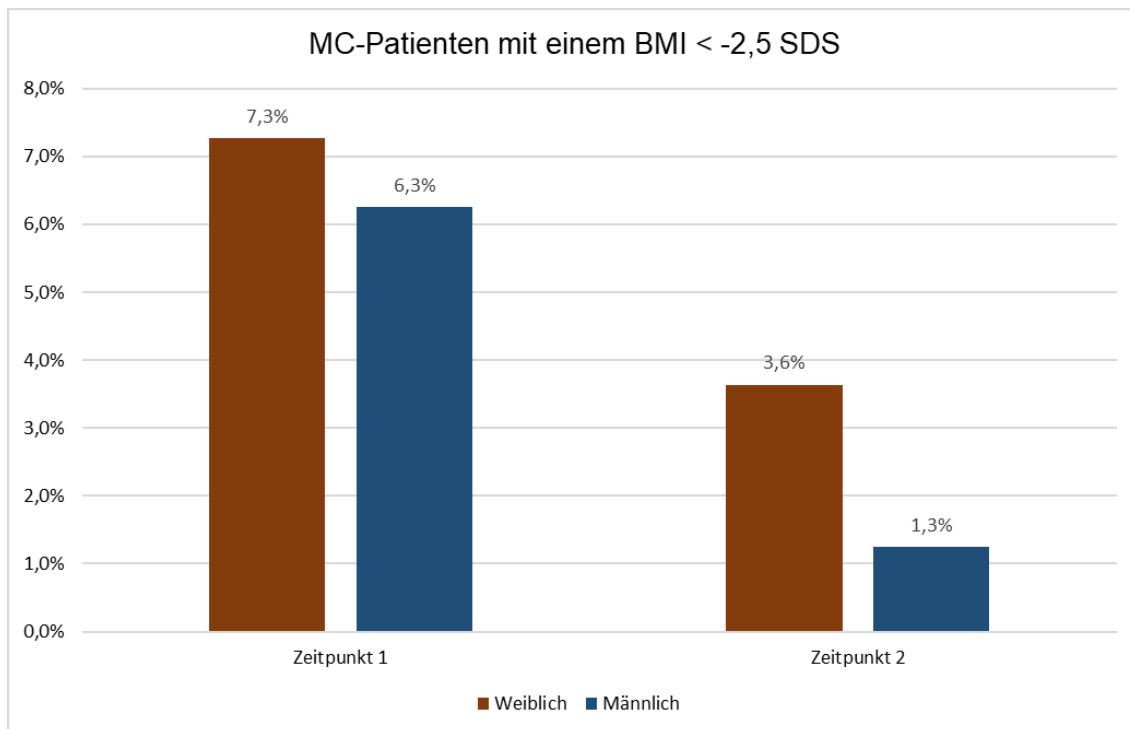


Abbildung 33: Adalimumab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für MC (x-Achse). Auf der y- Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Patienten mit CU zeigen im Vergleich zu MC-Patienten häufiger ein Untergewicht zum Zeitpunkt 2 im Vergleich zum Zeitpunkt 1.

Von 14 weiblichen Adalimumab-Patienten mit CU hat kein Patient einen BMI < -2,5 SDS zum Zeitpunkt 1. Zum Zeitpunkt 2 sind es zwei Patienten (14,3 %).

Von 18 männlichen Adalimumab-Patienten mit CU hat ein Patient (5,6 %) einen BMI < -2,5 zum Zeitpunkt 1 und zwei Patienten (11,1 %) zum Zeitpunkt 2.

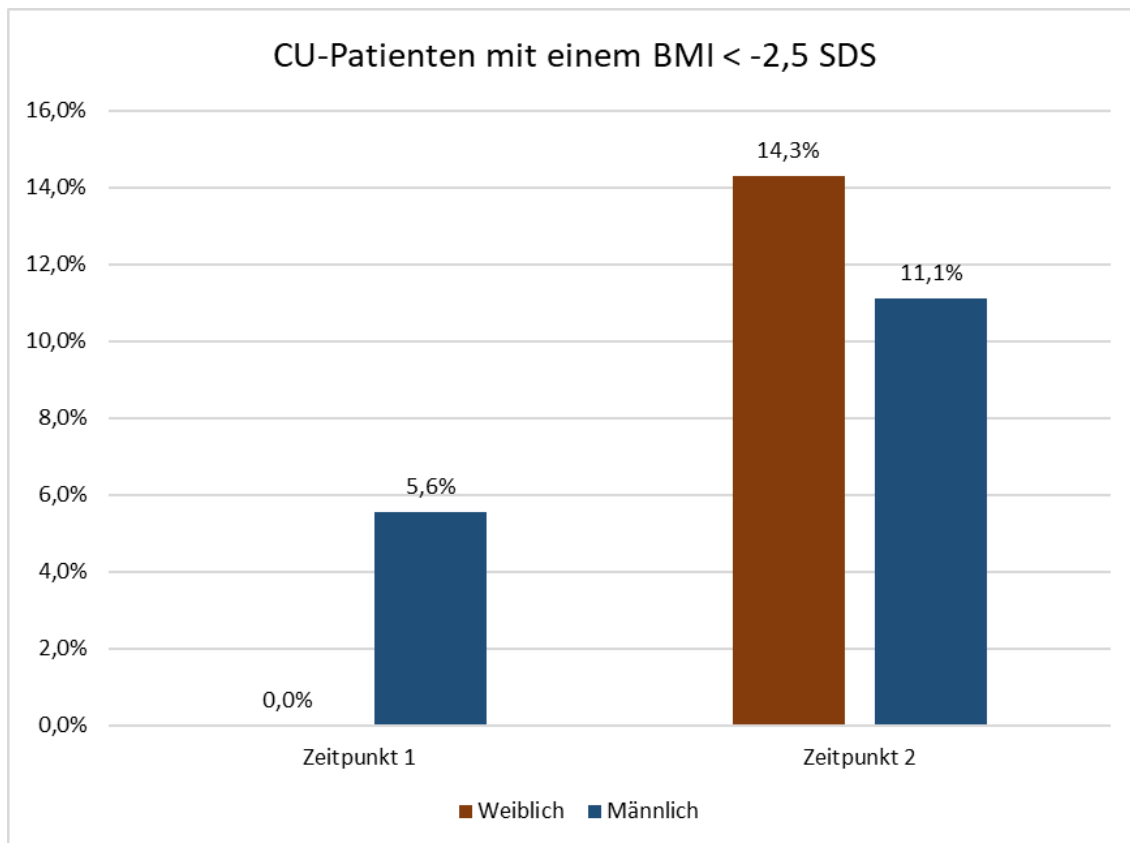


Abbildung 34: Adalimumab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für CU (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Abbildung 35 fasst körperliche Befunde zusammen, die anamnestisch erfragt werden bzw. die bei der körperlichen Untersuchung auffällig sind. Patienten mit MC zeigen zum Zeitpunkt 2 weniger häufig auffällige Befunde. Ausnahmen bilden Operationen, diese sind mit 4,4 % der Patienten zu beiden Zeitpunkten gleich häufig durchgeführt worden. Resistenzen während der abdominalen Untersuchung ändern sich zum Zeitpunkt 2 ebenfalls nicht in der Häufigkeit.

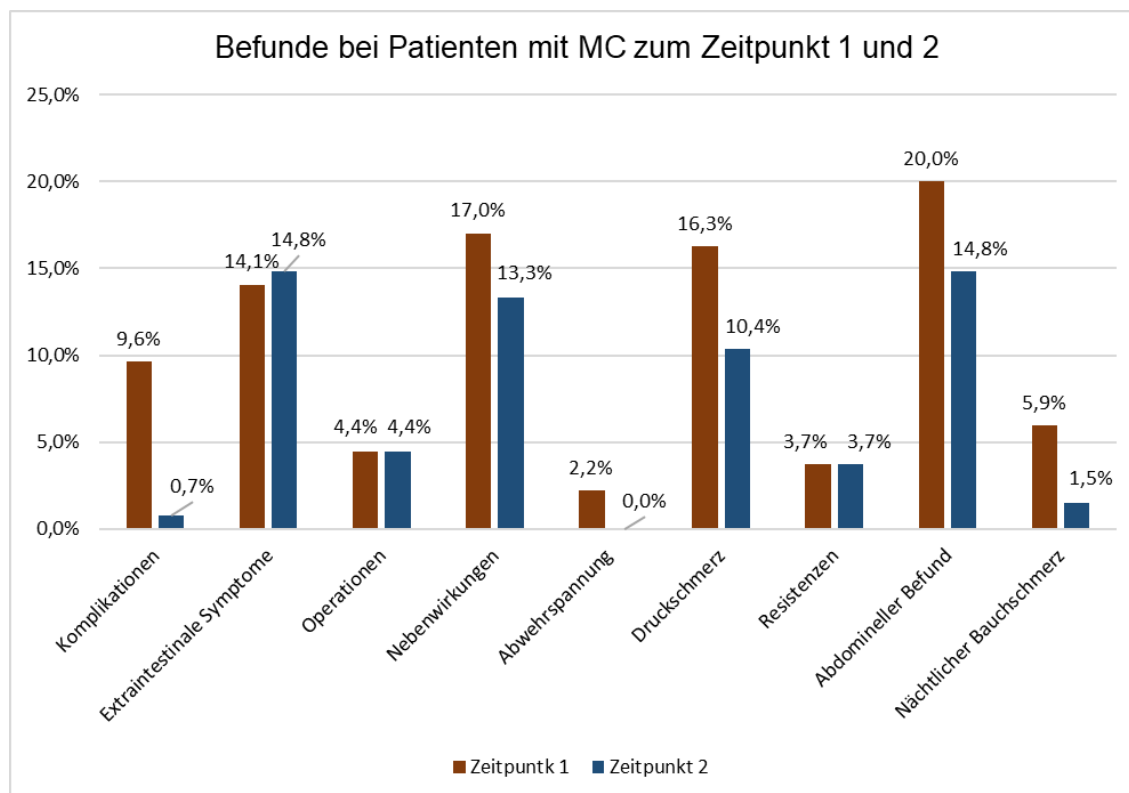


Abbildung 35: Befunde bei Adalimumab-Patienten mit MC zum Zeitpunkt 1 und 2 (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Patienten mit CU ($n = 32$) zeigen zum Zeitpunkt 2 mehr extraintestinale Symptome (15,6 % resp. 9,4 %) und abdominellen Druckschmerz (6,3 % resp. 3,1 %). Es werden häufiger Komplikationen (3,1 % resp. 0 %) beschrieben. Zu keiner Änderung kommt es in der Häufigkeit der Nebenwirkungen und des allgemeinen abdominellen Befundes. Nächtlicher Bauchschmerz kommt zum Zeitpunkt 2 weniger häufig vor (2,7 % resp. 5,4 %). Die Änderungen in den Befunden zeigen keine statistische Signifikanz ($p = 0,5 - 1,0$).

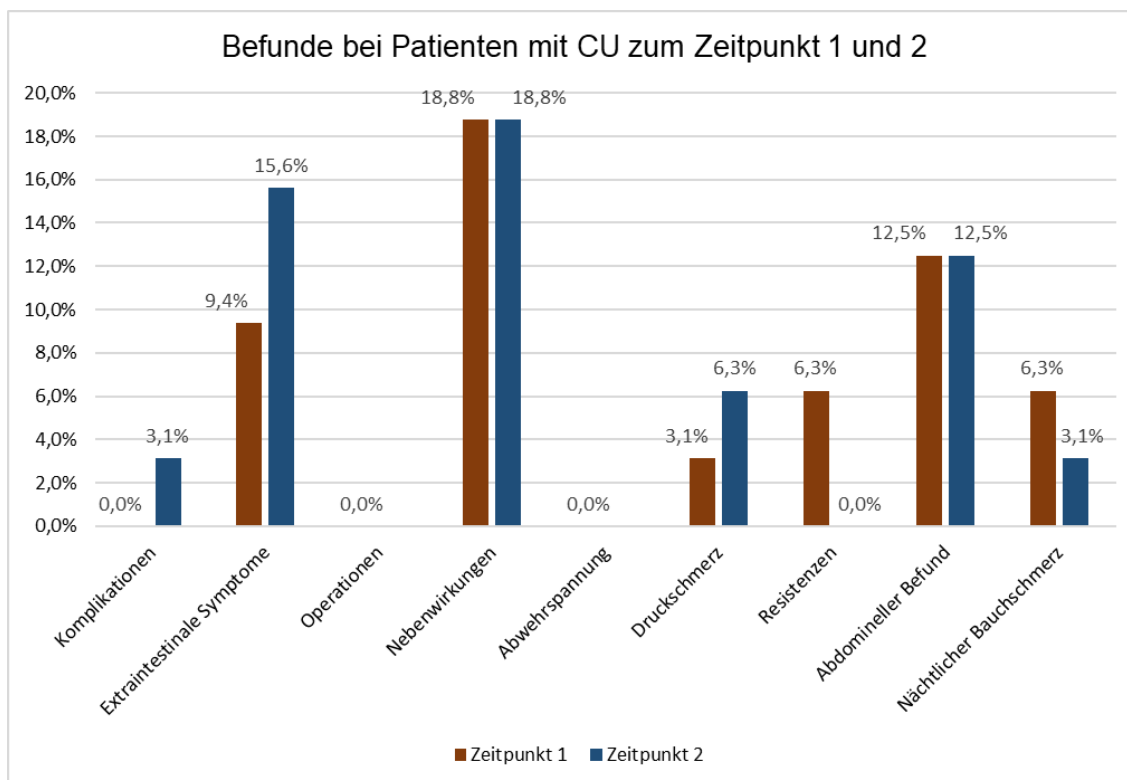


Abbildung 36: Befunde bei Adalimumab-Patienten mit CU zum Zeitpunkt 1 und 2 (x-Achse). Auf der y-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Im Folgenden werden ordinal skalierte Variablen tabellarisch dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf Adalimumab-Patienten mit den Diagnosen MC (n=135) bzw. CU (n=32).

Patienten mit MC zeigen im letzten Bogen mit Adalimumab häufiger keine Bauchschmerzen, während die Häufigkeit an leichten, mittleren und schweren Bauchschmerzen abnimmt.

Patienten mit CU geben häufiger keine oder leichte Bauchschmerzen zum Zeitpunkt 2 und eine Abnahme an mittelstarken Bauchschmerzen an. Die Anzahl der Patienten mit schweren Bauchschmerzen bleibt unverändert (2,7 %). Die Änderungen sind nicht signifikant ($p = 0,8$).

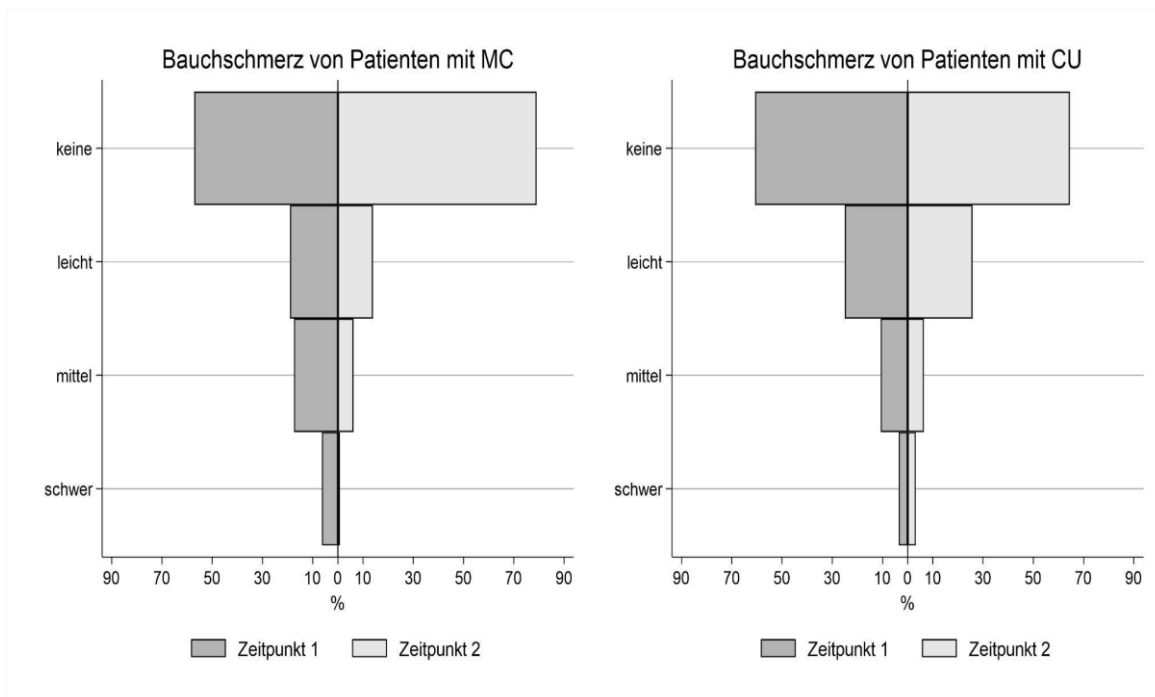


Abbildung 37: Bauchschmerzen zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab. Auf der x-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt. Auf der y-Achse sind die Unterteilungen der Bauchschmerzen in Stärke dargestellt.

In Abbildung 38 wird die Ausprägung der Aktivitätseinschränkung der Patienten mit Alltag ausgewertet. Im letzten DB mit Adalimumab haben mehr Patienten keine oder eine geringe Aktivitätseinschränkung und weniger häufig werden die Aktivitätseinschränkungen als "deutlich" wahrgenommen. Es zeigen sich keine signifikanten Änderungen ($p = 0,8$).

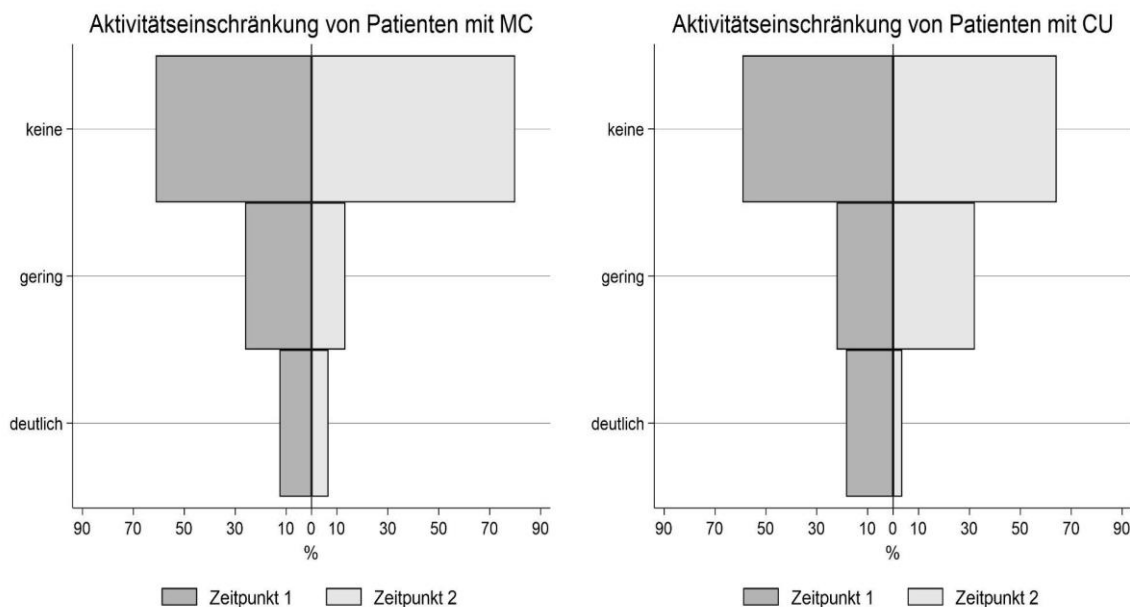


Abbildung 38: Aktivitätseinschränkungen zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab. Auf der x- Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt. Auf der y- Achse ist die Ausprägung der Aktivitätseinschränkungen dargestellt.

Die Ergebnisse zum subjektiven Befinden sind in Abbildung 39 dargestellt. Patienten mit MC geben zum Zeitpunkt zwei häufiger ein sehr gutes und gutes Befinden an im Vergleich zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes mit Adalimumab. Das Befinden wird weniger häufig als "mittel", "schlecht" oder "sehr schlecht" angegeben.

Patienten mit CU haben zum Zeitpunkt zwei häufiger ein sehr gutes und ein gutes Befinden. Es kommt zu keinem Unterschied in der Einstufung "mittel" (13,5 %). Es ergibt sich keine signifikante Änderung ($p = 0,4$).

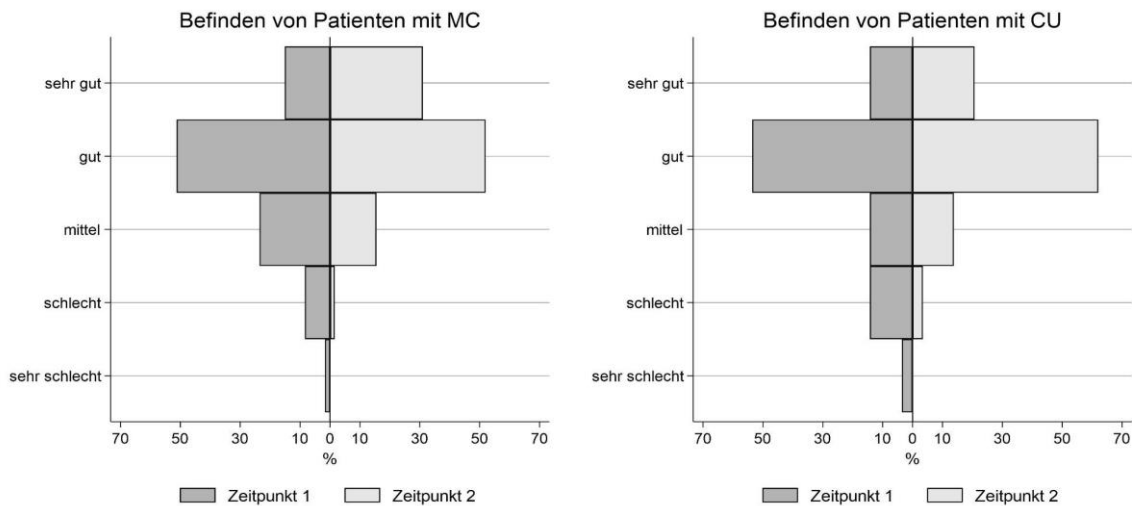


Abbildung 39: Befinden zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab (y-Achse). Auf der x-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Die folgende Tabelle 10 zeigt den Median [IQR] der Laborwerte an. Bei Patienten mit MC kommt es zum Zeitpunkt 2 zu einer Zunahme des Hämoglobin-Wertes sowie des Hämatokrit-Wertes. Die übrigen Entzündungsparameter sind zum Zeitpunkt 2 rückläufig. Eine signifikante Änderung ergibt sich lediglich für den Hämatokrit ($p = 0,045$).

Analog verhält es sich mit den Patienten mit der Diagnose CU. Eine Ausnahme zeigt sich beim faekalen Calprotektin. Hier kommt es zum Zeitpunkt 2 zu einer Erhöhung des Wertes [278 mg/Kg resp. 128 mg/Kg], allerdings in niedrigem Wertebereich.

Tabelle 10: Laborwerte zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.

	MC		CU	
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
Hämoglobin [mmol/l]	7,9 [7,3-8,5]	8,2 [7,8-9,0]	8,0 [7,2-9,1]	8,3 [7,6-8,9]
Hämatokrit	0,38 [0,36-041]	0,40 [0,37-0,43]	0,38 [0,35-0,41]	0,41 [0,37-0,43]
Thrombozyten [Gpt/l]	339,0 [269,0-419,5]	308,5 [254,2-360,5]	328,0 [261,0-391,0]	298,0 [251,0-362,0]
Leukozyten [Gpt/l]	7,6 [6,0-9,5]	7,4 [6,2-8,5]	7,2 [5,3-9,7]	6,7 [6,0-8,0]
CRP [mg/l]	6,0 [1,0-22,7]	2,1 [1,0-10,0]	3,6 [1,0-10,5]	2,5 [1,0-6,8]
BSG [mm/h]	14,5 [8,0-22,3]	9 [6,0-23,3]	22,0 [8,5-36,5]	18,0 [7,5-27,5]
Calprotektin [mg/Kg]	551,0 [289,0-1121,0]	83,0 [30,0-493,0]	240,0 [46,3-311,0]	194,5 [20,8-321,3]

Der wPCDAI zu Beginn der Therapie beträgt im Median 25 Punkte und der PUCAI 7,5 Punkte (Tabelle 11). Zum Zeitpunkt des letzten DB beträgt der Median des wPCDAI 17,5 Punkte und der PUCAI 5 Punkte.

Tabelle 11: wPCDAI und PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.

	Zeitpunkt	Minimum	Maximum	Median [IQR]
wPCDAI	1	0	85	25 [10- 28]
	2	0	65	17,5 [10-23]
PUCAI	1	0	80	7,5 [1-29]
	2	0	65	5 [0-15]

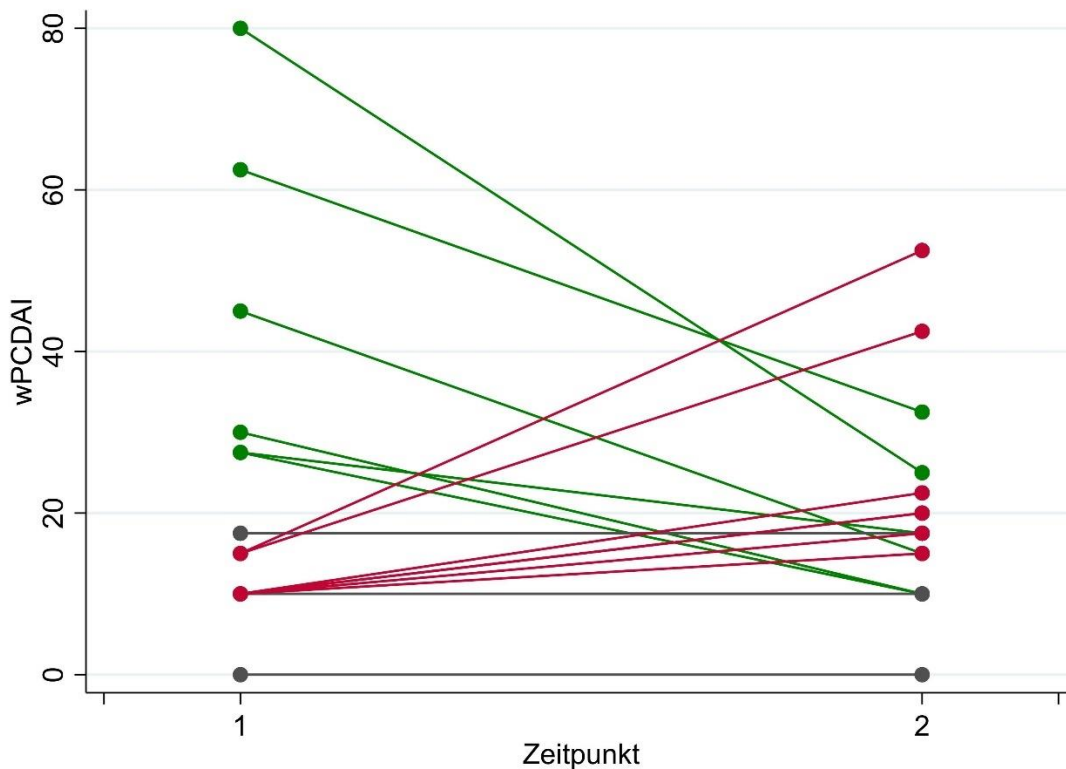


Abbildung 40: wPCDAI zum Zeitpunkt 1 und 2 unter Adalimumabtherapie (x-Achse) [rote Linien: Zunahme des wPCDAI; grüne Linien: Abnahme des wPCDAI; graue Linien: unveränderter wPCDAI]. Die y-Achse stellt den berechneten wPCDAI Punktwert dar.

Zur Verdeutlichung der Entwicklung des wPCDAI ist in Abbildung 40 ein Lineplot dargestellt. Lediglich drei Patienten (graue Linie) zeigen keine Veränderung des wPCDAI. Sechs Patienten zeigen zum Zeitpunkt 2 eine Reduktion des wPCDAI-Wertes und bei sieben Patienten kommt es zu einem höheren wPCDAI-Wert. Es zeigt sich keine Signifikanz der Änderungen ($p = 0,5$). Betrachtet wurden lediglich die Patienten, bei denen zu beiden Zeitpunkten ein wPCDAI berechnet werden konnte ($n = 20$).

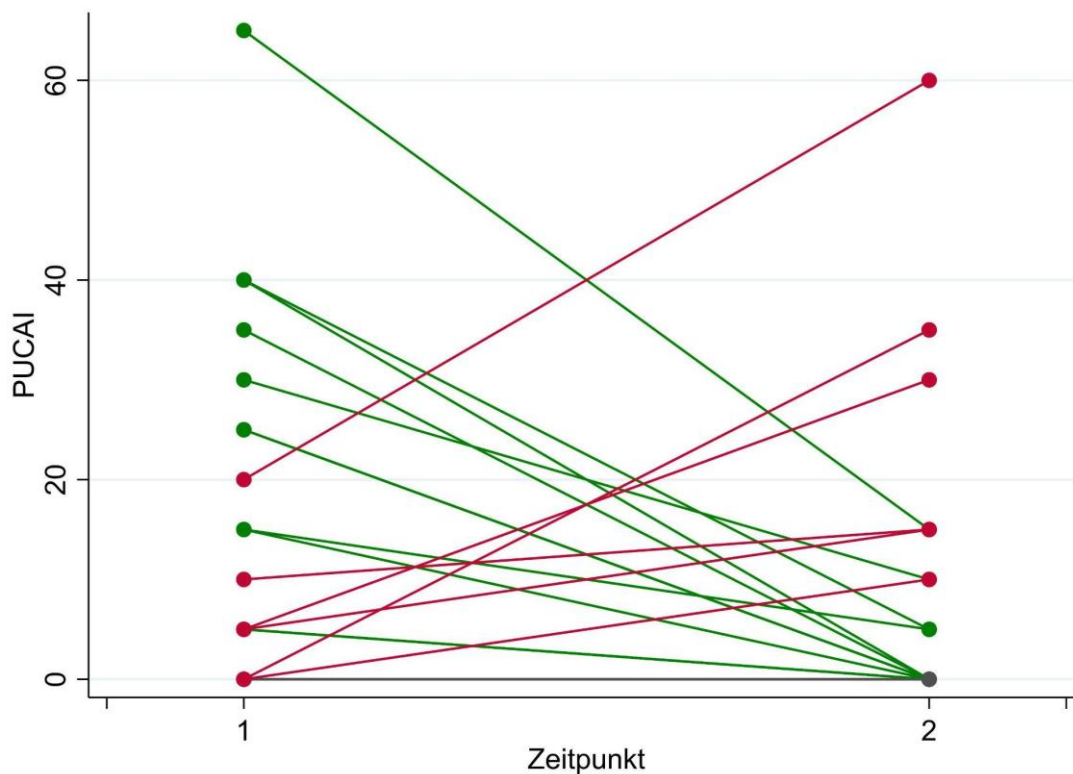


Abbildung 41: PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 unter Adalimumabtherapie (x-Achse) [rote Linien: Zunahme des PUCAI; grüne Linien: Abnahme des PUCAI; graue Linien: unveränderter PUCAI]. Die y-Achse stellt den berechneten PUCAI Punktwert dar.

Analog wird mit der Darstellung des PUCAI unter Adalimumab verfahren. Bei elf Patienten kommt es zu einem Abfall und bei sechs Patienten zu einem Anstieg des PUCAI zum Zeitpunkt 2. Drei Patienten zeigen keine Änderung. Diese Änderung des PUCAI ist nicht signifikant ($p = 0,2$). Es wurden nur Patienten betrachtet, bei denen der PUCAI sowohl zum Zeitpunkt 1 als auch Zeitpunkt 2 berechnet werden konnte ($n = 18$).

Die Aktivität der Erkrankung wird durch die "ärztliche Gesamtbeurteilung" eingestuft. Sowohl Patienten mit MC als auch CU sind zum Zeitpunkt 2 häufiger in Remission (MC:

51,7 % resp. 30,1 %; CU: 37,8 % resp. 24,3%). Patienten mit CU zeigen eine Zunahme einer leichten Aktivität zum Zeitpunkt 2 (27,0 % resp. 16,2 %).

Die übrigen Aktivitätsstufen kommen in beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt 2 weniger häufig vor. Die Änderungen in der ärztlichen Gesamtbeurteilung sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,5$).

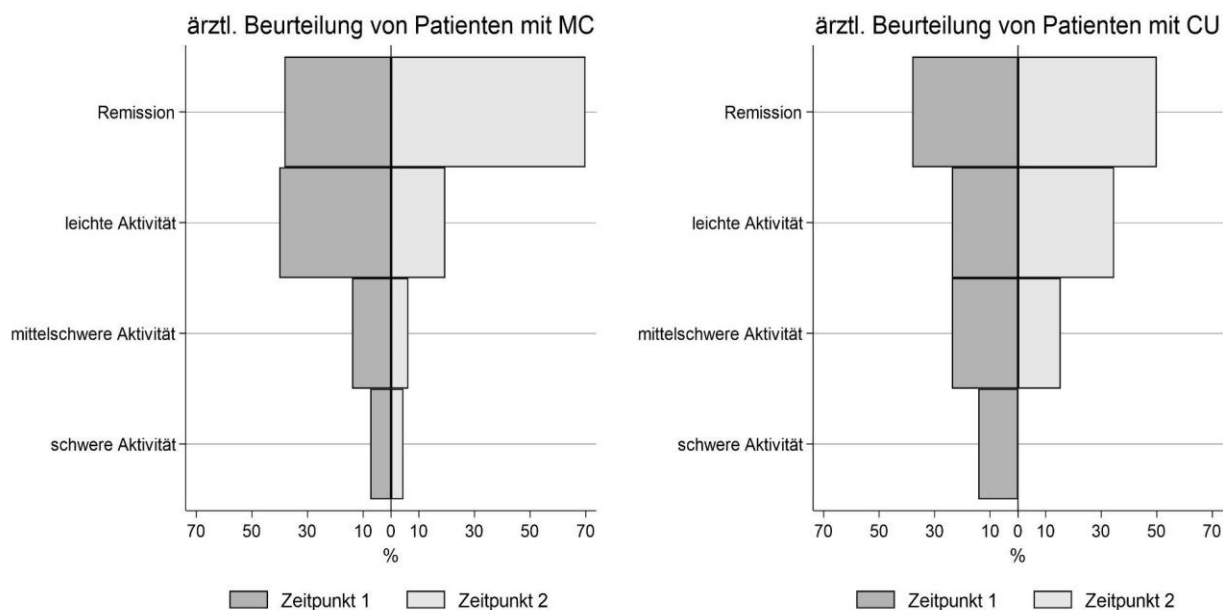


Abbildung 42: Ärztliche Gesamtbeurteilung zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab (y-Achse). Auf der x-Achse sind die Häufigkeitsangaben in Prozent dargestellt.

Die Therapiedauer mit Adalimumab für Patienten mit MC bzw. CU wird grafisch durch die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 43 dargestellt. Mindestens 50 % der Patienten mit MC erhalten mindestens 1.611 Tage Adalimumab. Aufgrund der geringen Fallzahl und dem relativ hohen Anteil an unzensurierten Fällen, kommt es zu keiner Unterschreitung des 50%-Wertes und es kann kein Median angegeben werden. Die maximale Dauer liegt bei 4.200 Tagen. Patienten mit CU erhalten im Median 1004 Tage [602-1406] Adalimumab. Die maximale Dauer liegt bei 2.685 Tagen.

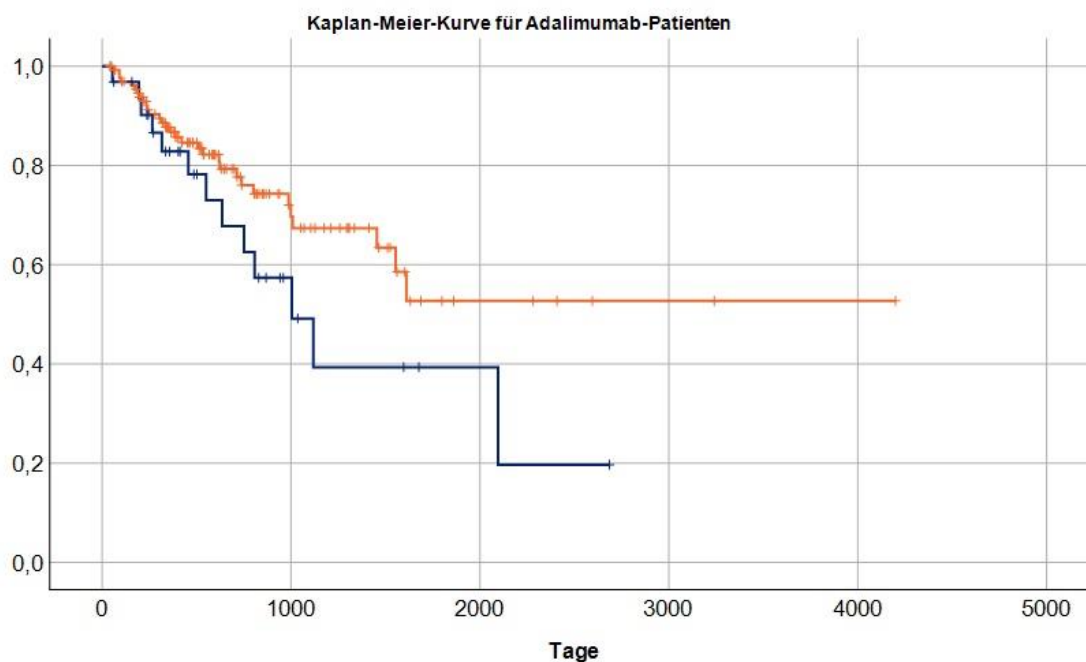


Abbildung 43: Zensierte Kaplan-Meier-Kurve für die Therapiedauer in Tagen mit Adalimumab bei Patienten mit MC (rote Linie) und CU (blaue Linie). Die x-Achse stellt die Therapiedauer in Tagen dar. Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten unter Adalimumab in Prozent dar.

Von 135 Adalimumab-Patienten mit MC gibt es bei 99 Patienten (73,3 %) Prädiktoren für einen negativen Verlauf und diese sind somit als POPO-positiv zu betrachten. 15 Patienten sind POPO-2 positiv, 81 Patienten sind POPO-3 positiv, 6 Patienten sind POPO-4 positiv, 16 Patienten sind POPO-6 positiv und 22 sind POPO-7 positiv.

Für Patienten mit CU wird eine fehlende Remission ein Jahr nach Therapiebeginn mit Adalimumab als ein Kriterium für einen schlechten Verlauf definiert. Von 32 Adalimumab-Patienten mit CU befinden sich 15 Patienten ein Jahr nach Therapiebeginn mit Adalimumab nicht in Remission.

Bei 132 von 180 Patienten endet die Dokumentation mit dem aktuellsten DB, somit besteht bei diesen Patienten kein Therapieabbruch. Eine Begründung des Therapieabbruches ist bei 26 von 48 Patienten angegeben. Mehr als der Hälfte dieser Patienten zeigten einen Wirkungsverlust weshalb die Therapie abgebrochen werden musste (Tabelle 12). 92 Patienten befinden sich im letzten DB in Remission, bei nur 4 Patienten ist dies als Begründung für einen Therapieabbruch angegeben.

Tabelle 12: Gründe für einen Therapieabbruch von Adalimumab.

<u>Gründe für einen Therapieabbruch</u>		
Loss-Of-Response	17	65,4%
immunogen	4	15,4%
nicht immunogen	13	50,0%
Deeskalation/Remission	4	15,4%
Nebenwirkungen/Komplikationen	5	19,2%
Sonstiges	0	0,0%

5 Diskussion

5.1 Wie groß ist der Prozentsatz der diagnostizierten Fälle von MC und CU bei Patienten, die eine Therapie mit den Biologika Infliximab bzw. Adalimumab erhalten?

Im Verlauf des CEDATA-Registers unterziehen sich 20,1 % der registrierten Patienten einer Therapie mit Infliximab, während 6,8 % mit Adalimumab behandelt werden. Die bevorzugte Anwendung von Infliximab lässt sich zum Teil durch die frühere Zulassung für die Behandlung von MC und CU bei pädiatrischen Patienten erklären. Insbesondere, da Infliximab bereits im Jahr 2007 für die Therapie von MC und seit 2012 auch für CU bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist [Hyams et al., 2012b]. Im Vergleich dazu wurde Adalimumab für die Pädiatrie erst im Jahr 2012 für den MC und erst im Jahr 2020 für die CU zugelassen [Croft et al., 2021; Hyams et al., 2012b]. Ein weiterer Faktor ist die Einordnung von Infliximab als Erstlinientherapie im Gegensatz zu Adalimumab, was dazu führt, dass Adalimumab oft erst nach Unverträglichkeit oder mangelndem Ansprechen auf Infliximab eingesetzt wird [Van Rheenen et al., 2021; Turner et al., 2011]. Dies wird auch durch Literaturstudien gestützt, in denen Infliximab in über 70 % der Fälle als Erstbehandlung verwendet wird [Navas-López et al., 2018]. Diese Tendenz zur Anwendung von Infliximab zeigt sich auch in der Verteilung der Therapiegruppen in einer Studie mit 75 Patienten von Moses et al., in der 81 % Infliximab erhalten, während 19 % Adalimumab erhalten [Moses et al., 2019].

Der oben beschriebene Zulassungsprozess erklärt u.a., dass Infliximab und Adalimumab bei Patienten mit MC häufiger Anwendung finden als bei Patienten mit CU. Bei einer differenzierten Betrachtung der Patienten nach Diagnosen wird deutlich, dass Infliximab bei MC-Patienten häufiger zum Einsatz kommt als bei CU-Patienten ca. (MC: 23,5 %, n = 358; CU: 15,3 %, n=138). Die Off-Label-Anwendung von Infliximab und Adalimumab bei CU kann zu einem zurückhaltenden Therapiebeginn geführt haben und durch Ängste und Sorgen von Seiten der Eltern verstärkt worden sein.

Pädiatrische Patienten mit MC zeigen sowohl in der Therapiegruppe mit Infliximab als auch in der Gruppe mit Adalimumab eine Remissionsrate von 55 % bis 60 %. In der REACH-Studie (n=112) konnte dies für Infliximab belegt werden [Hyams et al., 2007]. Hier wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen, die einen PCDAI-Wert von über 30 zeigten. Die Beurteilung, ob ein Ansprechen oder eine Remission eingetreten ist, erfolgte

anhand des PCDAI-Verlaufes. In der CEDATA-Auswertung zeigte sich trotz unterschiedlicher Auswertungs- und Einschlusskriterien eine ähnliche Remissionsrate (54,7 %). Das ebenfalls hohe Ansprechen auf Adalimumab bei pädiatrischen MC-Patienten wurde durch Fumery et al. bestätigt, in der MC-Patienten nach Therapieversagen unter Infliximab auf Adalimumab umgestellt wurden. Hier zeigte sich bei zwei Drittel der Patienten ein sicheres und gutes Ansprechen bzw. eine Remission. Zu beachten ist, dass es sich mit $n = 27$ um eine geringere Fallzahl handelt als in der vorliegenden Arbeit ($n = 113$) [Fumery et al., 2015]. Dies kann einer der Gründe sein, dass die Remissionsrate in dieser Arbeit mit 51,7 % etwas niedriger ist, ein weiterer könnte in der Selektion aufgrund des Registers mit vielen tertiären Behandlungszentren liegen. Zusätzlich unterscheidet sich die Bewertung des Ansprechens, welche in dieser Arbeit durch eine ärztliche Gesamtbeurteilung erfolgt, während diese von Fumery et al. durch den "physical global assessment score" berechnet wird. Insgesamt bestätigen die Daten des CEDATA-Registers eine gute Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab bei MC-Patienten.

Betrachtet man die Ansprechraten von Infliximab und Adalimumab bei pädiatrischen CU-Patienten werden sowohl in der Literatur als auch in der Auswertung der CEDATA-Datensammlung niedrigere Werte als bei Patienten mit MC angegeben. Die Literatur zeigt variierende Remissionsraten von bis zu 40 %. Eine Ursache hierfür kann der größere Effekt von Infliximab bei der akuten CU im Gegensatz zur chronisch kortikoidabhängigen CU darstellen (75 % resp. 27 %) [Fanjiang et al., 2007; Su et al., 2002]. Betrachtet man eine Studie von Hyams et al., welche die Wirksamkeit von Infliximab bei pädiatrischen CU-Patienten ($n = 60$) überprüft, zeigt sich nach 54 Wochen Therapiezeit eine Remissionsrate von lediglich 28,6 % [Hyams et al., 2012a]. Aus den CEDATA-Daten lässt sich unter Infliximab bei 47,1 % der Patienten mit CU ($n = 32$) eine Remission zum Zeitpunkt 2 feststellen. Die unterschiedlichen Ergebnisse können durch die unterschiedliche Fallzahl oder Patientenpopulationen bedingt sein. Auch das Vorgehen mit inzwischen häufig höheren Dosierungen kann zu einer höheren Remissionsrate im CEDATA Register beitragen. Ein weiterer Grund hierfür stellt der unterschiedlich definierte Endpunkt dar. Während Hyams et al. die Remission in Therapiewoche 54 auswerten, wird in dieser Arbeit der letzte bzw. aktuelle DB der Patienten herangezogen. Da die durchschnittliche Therapiedauer ca. 1.300 Tage beträgt, handelt es sich z.T. um einen deutlich späteren Auswertungszeitpunkt. Eine doppelt-blinde randomisiert-kontrollierte Phase III Studie, die ENVISIO I, zeigt ähnliche Ergebnisse wie in dieser Arbeit. Hier befinden sich 52 % der Patienten nach 52 Wochen Therapiezeit mit Adalimumab in Remission [Croft et al., 2021].

5.2 Welche klinischen Charakteristika stellen sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv dar?

5.2.1 Welches Diagnosealter haben Patienten des untersuchten Kollektivs?

Ein bedeutender Anteil von 20 % der Patienten, die von CED betroffen sind, erhält ihre Diagnose bereits während der ersten beiden Lebensjahrzehnte, wobei etwa 4 % von ihnen jünger als fünf Jahre sind [Laffolie, 2020]. Das untersuchte Patientenkollektiv aus dem CEDATA-Register bestätigt diese Tendenz. Ähnliche Erkenntnisse werden in der Fachliteratur wiedergegeben, so liegt der Durchschnitt des Erkrankungsalter in einer Studie von Griffiths et al. bei 12,7 Jahren für MC und 10,9 Jahren für CU [Griffiths et al., 1999]. Unter denjenigen, die vor dem sechsten Lebensjahr erkranken, scheinen in der Infliximab-Gruppe mehr Patienten mit CU vertreten zu sein als mit MC (10 % resp. 4 %). Hingegen zeigt die Adalimumab-Gruppe diesbezüglich keinen deutlichen Unterschied (7,4 % resp. 6,4 %). In einer explorativen Studie von Heymann et al., die Daten von sechs Zentren in Amerika zwischen 2000 und 2002 erhoben, ist ebenfalls eine Überrepräsentation von Patienten mit CU (58 Patienten) im Vergleich zu MC (44 Patienten) in der Altersgruppe von 3 bis 5 Jahren zu beobachten [Heyman et al., 2005]. Die CU als Phänotyp ist bei kleinen Kindern häufiger und schwieriger zu behandeln, so dass insbesondere für diese Patientengruppe ein früherer Einsatz von TNF- α -Antikörpern prognostisch sinnvoll und wirksam sein könnte.

5.2.2 Welche Unterschiede zeigen sich zwischen dem untersuchten weiblichen und männlichen Patientenkollektiv?

Betrachtet man die Geschlechterverteilung zeigt sich, dass MC mehr männliche Patienten betrifft. Diese Tendenz zeigt sich sowohl in der Gruppe, die mit Infliximab behandelt wird (209 gegenüber 149 Patienten), als auch in der Adalimumab-Gruppe (80 gegenüber 55 Patienten). Obschon nur wenige Studien den Krankheitsverlauf bei CED in Bezug auf das Geschlecht analysieren, lassen diese Untersuchungen doch darauf schließen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf existieren. Eine Studie mit

989 pädiatrischen CED-Patienten zeigt beispielsweise, dass weibliche Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe sowie extraintestinale Manifestationen haben, während männliche Patienten eine größere Wahrscheinlichkeit für Wachstumsstörungen aufweisen [Gupta et al., 2007]. Dies kann hilfreich für die Planung einer adäquaten Versorgung der Patienten sein, in dem bspw. insbesondere männlichen Patienten eine engmaschige Kontrolle der Wachstums- und Gewichtsperzentilen erhalten sollten und bei weiblichen Patienten ein zeitnaher Therapiebeginn anzustreben ist, um das Risiko für schwere Verläufe gering zu halten.

Ähnlich wie in der Literatur lässt sich in dieser Arbeit für die CU keine Dominanz der weiblichen Patienten darlegen [Greuter et al., 2020]. Dies betrifft beide Therapiegruppen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus der Schweiz, welche bis auf einen höheren Anteil männlicher Patienten bei MC, insbesondere im Altersbereich von < 10 Jahren, keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung für CU zeigt [Herzog et al., 2014]. Eine weitere große Studie aus Amerika mit insgesamt 1.409 pädiatrischen Patienten konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit CU bzw. MC nachweisen [Lee et al., 2012]. Es handelt sich hier ebenfalls um eine Querschnittsstudie mit Daten aus dem ImproveCareNow-Register. Obwohl es sich hier um hauptsächlich amerikanische Daten handelt, zeigen sich ähnlich wie im CEDATA-Register keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten [Lee et al., 2012].

5.3 Welche anamnestischen Symptome, Befunde und Vortherapien liegen bei den untersuchten Patientengruppen mit Infliximab bzw. Adalimumab in der Therapie vor?

5.3.1 Was sind typische Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?

Innerhalb der Patientengruppen, die mit Infliximab oder Adalimumab behandelt werden, zeigen sich ähnliche Symptome bis zur Diagnosestellung. Die meisten Patienten geben Bauchschmerzen (72,1 % resp. 74,8 %) an, gefolgt von Durchfall (66,2 % resp. 65,2 %). Je nach Diagnose unterscheidet sich das dritthäufigste Symptom. Während Patienten mit MC vor allem durch eine Wachstumsverzögerung (62,8 % bzw. 54,1 %) auffallen,

berichten Patienten mit CU von blutigem Stuhlgang (36,6 % bzw. 87,5 %). Verschiedene Studiendaten zeigen eine ähnliche klinische Präsentation und Symptomatik bei pädiatrischen CED-Patienten, darunter Bauchschmerzen (55 %), chronischer Durchfall (56- 78 %), rektaler Blutabgang (CU: 83-95 %; MC: 40 %) und Gewichtsverlust (MC: 58 %- 80 %) [Yu/Rodriguez, 2017; Greenley et al., 2013; Griffiths, 2004]. Im CEDATA-Register werden im Vergleich dazu mehr Patienten mit Bauchschmerzen registriert. Dies kann durch die Methode der Datenerhebung begründet sein. Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe von Greenley et al., in der die Eltern mit den Patienten einen Fragebogen ausfüllen, erfolgt dies im CEDATA-Register anhand der Angaben im Arztgespräch bzw. Untersuchung. Zudem wurden die Daten aus lediglich zwei Zentren in Amerika erhoben, während in dieser mitteleuropäischen Studie mehrere Zentren eingeschlossen sind. In einer Studie von Khalilipour et al. wurden ebenfalls mittels Fragebogen die ersten Symptome von Patienten mit CED erfragt. Die ersten Symptome waren bei 74 % der Patienten Bauchschmerzen, 69 % Durchfall, 63 % Müdigkeit, 60 % Blutbeimengung im Stuhl und 54 % Gewichtsverlust [Khalilipour et al., 2022]. Auch wenn es sich hier um eine geringere Fallzahl handelt, befinden sich die Daten in dem Bereich von denen der vorliegenden Register-Auswertung.

Diese Arbeit bestätigt den hohen Anteil der Patienten mit den o.g. Symptomen und unterstreicht die Wichtigkeit, auch bei zunächst unspezifischen Symptomen, insbesondere wenn zusätzlich eine positive Familienanamnese besteht, zeitnah an einen pädiatrischen Gastroenterologen zu überweisen bzw. eine aktive CED über eine Sonographie und ein fäkales Calprotectin zumindest in Betracht zu ziehen.

5.3.2 Wie häufig treten Wachstumsstörungen auf und wie verändert sich dies unter Infliximab bzw. Adalimumab?

Wie bereits oben beschrieben, sind von Wachstumsstörungen vor allem Patienten mit MC betroffen. Für 13,9 % der männlichen und 10,1 % der weiblichen MC-Patienten, die einer Infliximab-Therapie zugeführt werden errechnet sich ein BMI unter der - 2,5 SDS, während es bei der CU mit 3,5 % bzw. 1,3 % weniger Patienten betrifft. Ein ähnliches Ergebnis lässt sich für die Therapiegruppe mit Adalimumab darstellen. Hier zeigen jeweils ca. 7% der männlichen und weiblichen Patienten mit MC einen niedrigen BMI, während es bei den CU-Patienten nur bei männlichen Patienten (5,6 %) zutrifft. Betrachtet man die Entwicklung der Wachstumsstörungen während bzw. nach einer Therapie mit Infliximab bzw. Adalimumab, stellt sich heraus, dass insbesondere die MC-Patienten

von beiden Therapien profitieren. Der Anteil der betroffenen Patienten mit einer Wachstumsstörung geht auf ca. 3 % zurück.

Andere Studien zeigen ebenfalls, dass weniger CU-Patienten (17 %) im Vergleich zu MC-Patienten (63 %) einen niedrigen BMI aufweisen [Weinstein et al., 2003] [Gerasimidis et al., 2011]. Eine Untersuchung von Sanderson et al. ergab, dass etwa ein Drittel der MC-Patienten bei Diagnosestellung unter Wachstumsverzögerungen (unter -2 SDS) leiden [Sanderson, 2014]. Kugathasan et al. werteten den BMI bei neu diagnostizierten CED-Patienten aus und fanden heraus, dass bei MC 22 - 24 % und bei CU 7% - 9 % der Patienten bei Diagnosestellung einen zu niedrigen BMI (unter - 2 SDS) aufweisen [Kugathasan et al., 2007]. Der höhere Prozentsatz bei Kugathasan et al. und Sanderson et al. könnte auf den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkt sowie Definition der Grenzwerte (unter - 2 SDS respektive kleiner -2,5 SDS) zurückzuführen sein, zudem wird in der Arbeit von Sanderson et al. nicht der BMI, sondern die Körpergröße ausgewertet. Während in diesen beiden Studien der Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgewertet wird, wird in der vorliegenden Arbeit erst der Zeitpunkt des Therapiebeginnes mit Infliximab bzw. Adalimumab herangezogen. Somit ergibt sich ein Zeitraum, in der teilweise mehrere Vortherapien stattgefunden haben, die einen Einfluss auf das Wachstum haben. Durch die Ergebnisse wird ebenfalls deutlich, dass trotz vorheriger Therapie bei ca. 10 % der MC-Patienten eine unzureichende Beeinflussung des Wachstums stattgefunden hat. Unter Infliximab bzw. Adalimumab kann dies Wachstumsstörung auf knapp unter 4 % gesenkt werden. Dieser Zusammenhang konnte in der REACH-Studie belegt werden, indem der Einfluss der Erkrankungsaktivität am Wachstumsverhalten der Patienten mit MC u.a. anhand von Knochenserumparametern bewertet wurde. Unter Therapie mit Infliximab konnte eine Normalisierung dieser Wachstumsfaktoren dargestellt werden und folglich eine positive Auswirkung auf das körperliche Wachstum [Thayu et al., 2008].

Folglich ist eine zeitnahe anti-TNF- α -Therapie bei Wachstumsstörungen sinnvoll, insbesondere bei ansonsten adäquater Ernährung, um die Anzahl der Patienten, v.a. mit MC, mit langwierigen Folgen zu reduzieren und klein zu halten.

Patienten mit CU zeigen unter Adalimumab keine Verminderung der Wachstumsstörungen, die Anzahl der Patienten mit einem BMI unter -2,5 SDS nimmt zu, allerdings handelt es sich hier um einzelne Patienten ohne statistische Signifikanz bei kleiner Gruppengröße. Diese entgegengesetzten Veränderungen werfen dennoch die Frage auf, ob die Wirksamkeit von Infliximab bei der CU geringer ist. Bekannt ist die schlechtere Wirksamkeit bei der chronisch kortikoidabhängigen CU im Vergleich zur akuten CU (27 % resp.

75 % Therapieerfolg) [Fanjiang et al., 2007]. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass insbesondere bei schweren Verläufen aufgrund des Verlustes von Biologika über den Stuhl auf eine höhere Dosierung als die standardmäßig empfohlene zu achten ist [Mechie et al., 2018]. Die Daten dieser Arbeit deuten darauf hin, dass auch Adalimumab eine begrenzte Wirksamkeit bei CU haben könnte. Hier zeigt sich ebenfalls eine Zunahme der Wachstumsstörung, wenn auch bei niedriger Fallzahl. Weitere prospektive Studien diesbezüglich erscheinen sinnvoll.

5.3.3 Welche Therapien erhalten die untersuchten Patienten vor dem Beginn mit Infliximab bzw. Adalimumab?

Seit der Aktualisierung der Leitlinie für die Behandlung von Patienten mit MC wird Infliximab bei POPO-positiven Patienten als Erstlinientherapie empfohlen [Van Rheenen et al., 2021]. In dieser Arbeit werden jedoch alle Daten des CEDATA-Registers betrachtet und somit gibt es viele Patienten, die vor Infliximab und Adalimumab andere Vortherapien erhalten haben.

Vor Infliximab erhielten Patienten am häufigsten 5-ASA (MC: 39,7 %; CU: 68,8 %), Kortikosteroide (MC: 48,9 %; CU: 69,6 %) und Azathioprin (MC: 56,7 %; CU: 49,3 %). Die Thematik des hohen Kortikoid-Einsatzes wird in dem nachfolgenden Kapitel behandelt. Betrachtet man die Häufigkeit des Einsatzes von 5-ASA fällt eine Dominanz bei Patienten mit CU auf. Dies entspricht auch den Empfehlungen der Leitlinie für leichte bis moderate CU [Turner et al., 2018]. Andere Registerstudien beispielsweise aus Italien und Frankreich (EPIMAD) zeigen ähnliche Ergebnisse [Duricova et al., 2018]. In Italien konnte eine Erhaltungstherapie mit 5-ASA bei 59 % der neu-diagnostizierten CU-Patienten gefunden werden [Nuti et al., 2015]. In einer retrospektiven Studie aus der Schweiz werden 39 % der Patienten mit CU und ca. 50 % der Patienten mit MC mit 5-ASA therapiert [Sokollik et al., 2018]. Interessant ist der weiterhin häufige Einsatz von 5-ASA bei MC, obwohl dies in der aktuellen Leitlinie nicht als allgemeine Therapieempfehlung aufgelistet ist [Van Rheenen et al., 2021]. Lim und Hanauer konnten einen geringen Benefit von 5-ASA bei MC darstellen, so dass in der Behandlungsempfehlung eine Therapie mit 5-ASA bei ausgewählten MC-Patienten mit mildem Befall des Kolons erfolgen kann [Langmead/Rampton, 2010]. Diese Diskrepanz zwischen Evidenz und klinischer Anwendung ist bereits bei adulten Patienten bekannt [Schoepfer et al., 2014]. Diese Abweichung bestätigt sich in dieser Arbeit auch für pädiatrische Patienten. Ein Grund hierfür kann die wenig aggressive Wirkweise und das überschaubare Nebenwirkungsprofil des Medikamentes sein, so dass die Hemmung zur Verschreibung niedrig ist [Sokollik et al.,

2018]. Bei nur wenigen Studiendaten zu der Wirkweise von 5-ASA bei pädiatrischer MC ist insbesondere im Hinblick auf die hohe Verschreibungsrate eine weitere Aufarbeitung sinnvoll, um entweder einen möglichen Benefit darzustellen oder durch Beweis einer mangelnden oder gar fehlenden Wirkung auch aus ökonomischer Sicht (choosing wisely) die dann unnötige Verwendung zu reduzieren.

Die Hälfte der Patienten erhalten vor Infliximab bzw. Adalimumab eine Therapie mit Azathioprin. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen MC und CU. Diese Patienten scheinen einen schweren Verlauf zu zeigen, da Azathioprin bei rezidivierenden und schweren Krankheitsschüben oder bei einem steroidabhängigen Verlauf angewendet wird. Der Beginn einer Therapie mit TNF- α -Antikörper könnte dementsprechend eine Eskalation der Therapie im Sinne eines „Step-up“-Verfahrens darstellen, beispielsweise als Folge eines fehlenden Therapieansprechens [Dignaß, 2011]. In dem von Moses et al. untersuchten Kollektiv erhielten von 75 pädiatrischen Patienten mit CED 38 Patienten (50,7 %) Azathioprin [Moses et al., 2019]. Dies spiegelt sich auch im CEDATA-Register wider. Zum anderen lassen die Daten darauf schließen, dass ca. 50 % der Patienten trotz Azathioprin keine Remission erreichen konnten und eine Umstellung auf oder Ergänzung mit Infliximab bzw. Adalimumab notwendig war. In einer prospektiven Studie wurden die Behandlungsergebnisse bei Patienten unter EEN, Kortikoiden und Azathioprin mit den Patienten unter Infliximab 52 Wochen nach Therapiebeginn verglichen. Es zeigte sich, dass es unter Infliximab zu einer höheren Remissionsrate kommt und folglich auch die Symptome der Patienten rückläufig sind. Daher scheint Infliximab eine wirksame Option entweder allein oder in Kombination mit Azathioprin zu sein [Jongsma et al., 2022].

5.3.4 Wie verändert sich der Einsatz von Kortikoiden seit der Etablierung von Infliximab und Adalimumab?

Ungefähr die Hälfte der Patienten, unabhängig von der Diagnose, erhalten Kortikoide, bevor eine Therapie mit Infliximab oder Adalimumab begonnen wird. Kortikoide werden bei Patienten mit CED gerne zur Induktion einer Remission verwendet. Dennoch ist es ein Ziel vieler Qualitätsmanagement-Organisationen wie des „ImproveCareNow“, aufgrund etlicher schwerwiegender und teilweise irreversibler Nebenwirkungen, den Einsatz von Kortikoiden auf ein Minimum zu reduzieren [Kandavel et al., 2021; Adler et al., 2017]. Dieses Ziel wurde auch in der Leitlinie für Patienten mit MC aufgenommen. Hier sollten durch die POPO-Kriterien Patienten mit schwerwiegendem Verlauf rechtzeitig identifiziert werden können und vorrangig TNF- α -Antikörper zum Einsatz kommen. Im CEDATA-Register lässt sich der Effekt der Leitlinie gut in der Datenauswertung belegen.

Betrachtet man die kumulative Kortikoiddosis bei Patienten mit der Diagnosestellung vor bzw. ab 2018 zeigt sich eine Reduktion der kumulativen Maximaldosierung von bis zu 15.000 mg/kg KG auf maximal 400 mg/kg KG. Es wird deutlich, dass Kortikoide in der Klinik nach Aktualisierung der Leitlinie im Allgemeinen zurückhaltender angewendet werden. Auf ein ähnliches Ergebnis kommen Kandavel et al., welche einen Rückgang von 28 % im Jahr 2007 auf 12 % im Jahr 2018 feststellen können [Kandavel et al., 2021]. El-Matary et al. zeigt einen parallel dazu steigenden Trend im Zusammenhang mit dem Einsatz von TNF- α -Antikörpern in den letzten elf Jahren [El-Matary et al., 2020]. Die Daten stammen lediglich aus der Provinz Manitoba in Kanada und enthalten Daten von pädiatrischen Patienten, die mindestens einen Zyklus Infliximab oder Adalimumab zwischen 2005 und 2016 erhalten haben. Die kumulative Kortikoiddosis wurde in der Arbeit von El-Matary für den Zeitraum von 12 Monaten vor Beginn mit Infliximab bzw. Adalimumab berechnet und lässt sich daher nicht direkt mit den Daten dieser Arbeit vergleichen. Dennoch wird deutlich, dass die kumulative Kortikoiddosis im Laufe der Zeit geringer wird (von 4360 mg auf 1395 mg Prednisolon-Äquivalent) [El-Matary et al., 2020].

Die Auswertung der CEDATA-Daten zeigt, dass der frühe Einsatz von Infliximab und Adalimumab zu einem Rückgang der Anwendung von Kortikosteroiden führt. Dies liefert einen zusätzlichen Grund für die Empfehlung dieser Medikamentengruppe in der Beratung von Patienten und deren Eltern.

5.4 Wie lange nach Diagnosestellung erhalten die untersuchten Patienten eine Therapie mit Infliximab bzw. Adalimumab? Wird eine Therapie mit Infliximab bei POPO-positiven Patienten ab 2018 früher indiziert?

Insbesondere die Umsetzung der POPO-Kriterien und ihr Einfluss auf die Therapieentscheidung zeigt sich in verschiedenen Aspekten. Neben der Reduktion der Kortikoiddosis (kumulative Kortikoiddosierung ab 2018: 400 mg/kg KG im Vergleich zu vor 2018: 15.000 mg/kg KG) zeigt sich auch eine Veränderung in der Latenz bis zum Therapiebeginn mit Infliximab und Adalimumab. Infliximab wird bei MC-Patienten vor 2018 im Median nach 451 Tagen begonnen (im Vergleich: CU nach 444 Tagen) dagegen im Beobachtungszeitraum ab 2018 im Median bereits nach 10 Tagen (im Vergleich: CU nach 154 Tagen). Bei Adalimumab zeigt sich ebenfalls ab 2018 ein zeitnaher Therapiebeginn (MC: 1117 Tage resp. 160 Tage; CU 1159 Tage resp. 284 Tage). Die Therapie mit Adalimumab beginnt im Median erst nach etwa 1.100 Tagen.

Diese Daten spiegeln die Änderung der Therapieempfehlungen für TNF- α -Antikörpern der letzten Jahre wider. Während diese Therapien zuvor oft als Eskalationsstufen bei schwerem Verlauf betrachtet wurden und der Einsatz zögerlich erfolgte, sind Infliximab und Adalimumab seit der Aktualisierung der pädiatrischen Leitlinie für MC und der Anwendung der POPO-Kriterien zu einer der wichtigsten Medikamentengruppen geworden [Van Rheenen et al., 2021]. Sie werden nicht nur vermehrt als beschleunigte Step-up-Therapie bei Patienten mit Kortikoidresistenz eingesetzt, sondern auch als Erstlinientherapie bei POPO-positiven Patienten. Die Empfehlung der neuen Leitlinie Infliximab als Erstlinienmedikament anzuwenden, u.a. durch die nun mehrjährige Erfahrung mit dieser Medikamentengruppe, könnte zu einem anderen Sicherheitsempfinden und somit auch zu einer größeren Akzeptanz bei den Eltern geführt haben [Dulai et al., 2013]. Diese Änderung des Umganges zeigt sich auch in der Abbildung 8 und Abbildung 28, in der POPO-positive und POPO-negative Patienten diesbezüglich verglichen werden. In beiden Therapiegruppen wird ab 2018 früher mit Infliximab und Adalimumab begonnen. Bisher gibt es keine Studien, die im Rahmen einer Real-World-Data-Studie die Anwendung vor und ab 2018 vergleichen. Jedoch wird in anderen aktuellen Arbeiten der positive Effekt durch den frühen Einsatz von Infliximab und Adalimumab bei POPO-positiven Patienten bestätigt. So untersuchen Klomberg et al. die unterschiedliche Wirkung von Infliximab bei POPO-positiven Patienten, wenn dies innerhalb von 90 Tagen nach Diagnosestellung gegeben wird im Vergleich zu einem späteren Beginn und stellten hierbei ein signifikant besseres Outcome bei frühzeitigem Beginn fest [Klomberg et al., 2023]. Die Daten dieser Arbeit liegen im Durchschnitt mit einer Latenz von 118 Tagen über denen von Klomberg et al.. Ein weiterer Unterschied der beiden Arbeiten ist, dass bei Klomberg et al. zu Beginn zwei Gruppen abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes (früher respektive später Therapiebeginn) gebildet wurden, während in dieser Arbeit eine retrospektive Auswertung der realen Latenz durchgeführt wurde. Hierfür sollte es aktuelle Real-World-Data Studien geben, die ab 2023 die Latenz des Therapiebeginnes erfassen, um eine zunehmend kürzer werdende Latenz zu bestätigen, insbesondere da aktuelle Studien einen Benefit diesbezüglich zeigen.

Vergleicht man die Therapiegruppen wird deutlich, dass die Latenzzeit bis zum Einsatz von Adalimumab mehr als doppelt so lang ist als bei Infliximab. Dies lässt darauf schließen, dass Adalimumab oft nach einem Wirkungsverlust von Infliximab eingesetzt wird und weniger häufig als Erstlinientherapie verwendet wird [Yang et al., 2022]. Eine Studie von Rosh et al. mit 115 pädiatrischen Patienten zeigt, dass Adalimumab durchschnittlich $4,7 \pm 2,8$ Jahre nach Diagnosestellung eingesetzt wird, wobei 95 % zuvor mit Infliximab behandelt werden [Rosh et al., 2009]. Eine aktuellere Arbeit von Bronsky et al. beschreibt

in einer Auswertung des Therapiezeitpunktes eine Latenz von 1,04 [0,51-1,61] Jahren bis zum Beginn mit Adalimumab und 0,6 [0,17-1,23] Jahren bis zum Beginn mit Infliximab und damit ähnliche Ergebnisse zu dieser Arbeit.

Ein Grund für den Wirkungsverlust und damit Therapiewechsel könnte die Entwicklung von Antikörpern gegen Infliximab sein. Eine Studie von Moses et al. zeigt, dass 15 % der Patienten nach einer medianen Latenz von $1,1 \pm 0,6$ Jahren nach Beginn der TNF- α -Therapie Antikörper entwickeln, wobei das Verhältnis von Infliximab zu Adalimumab 10:1 beträgt [Moses et al., 2019]. In dieser Arbeit zeigen 26,3 % der Patienten mit Infliximab einen immunogenen Loss-of-Response. Von den Patienten mit Adalimumab betrifft dies 15,4 %. Die Auswertung ist jedoch schwer einzuordnen, da lediglich bei 23,9 % der Patienten mit Adalimumab und 30,7 % der Patienten mit Infliximab ein Grund im Register eingetragen ist. Daher wären aus diesen Erkenntnissen mehr prospektive Studien mit Adalimumab als Erstlinientherapie interessant, da es darunter zu weniger Antikörperbildung kommt und die Wirksamkeit bestätigt ist.

5.5 Wie verändert sich die Aktivität von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unter Therapie bei den untersuchten Patientengruppen?

Die Effektivität von Infliximab und Adalimumab sowie ihre Sicherheit wurden bereits in einigen Studien bestätigt [Stockman, 2006]. Mithilfe verschiedener Parameter kann auch das CEDATA-Register eine Therapieantwort anhand von Veränderungen im Wohlbefinden, der eingeschränkten Aktivität, Schmerzen und schließlich der ärztlichen Beurteilung der Krankheitsaktivität nachweisen. Durch den Vergleich der Symptome und Diagnosen zu Beginn und am Ende der Therapie wird deutlich, dass Patienten mit MC sowohl unter Infliximab als auch unter Adalimumab eine signifikante Verbesserung des Wohlbefindens zeigen und sich im Alltag weniger eingeschränkt fühlen. Dies korreliert sowohl mit dem wPCDAI als auch mit der ärztlichen Einschätzung der Krankheitsaktivität. Zu Zeitpunkt 2 befinden sich signifikant mehr Patienten in Remission und schwere Krankheitsaktivitäten treten seltener auf als zu Therapiebeginn. Bei Betrachtung des wPCDAI zeigt sich ein signifikanter Abfall von 23,75 auf 17,5 Punkte während der Therapie mit Infliximab und von 25 auf 17,5 Punkte unter Adalimumab. Dennoch ist der durchschnittliche Ausgangswert mit 23,75 bzw. 25 Punkten zu Therapiebeginn, trotz teilweise deutlicher

klinischer Symptome nicht stark erhöht [Hyams, 2005]. Ein Grund für den Therapiebeginn mit Infliximab bzw. Adalimumab stellt bei diesem Kollektiv wahrscheinlich die führende Klinik der Patienten und nicht der hier niedrige wPCDAI dar. Es sollte beachtet werden, dass der wPCDAI allein keine genauen Rückschlüsse auf die mukosale Entzündung zulässt [Turner et al., 2017].

Ähnlich verhält es sich mit dem PUCAI. Es zeigt sich analog zum wPCDAI eine Reduktion des Scores von 15 auf 5 Punkte unter Infliximab und von 7,5 auf 5 Punkte unter Adalimumab. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied zwischen den klinischen Symptomen, den Befunden und den PUCAI könnte darin liegen, dass es sich hierbei um objektive Parameter handelt, während die erhobenen Symptome teilweise auf subjektiven Einschätzungen der Patienten beruhen [Dotson et al., 2015]. Nach Auswertung der ärztlichen Gesamtbeurteilung befinden sich zu Beginn der Adalimumab-Therapie nur 25 % der Patienten in Remission und zu Beginn der Infliximab-Therapie nur knapp 15 %, dies widerspricht ebenfalls den errechneten Scores. Diese Diskrepanz widerspricht teilweise großen Studien, die eine hohe Korrelation zwischen dem PUCAI und der ärztlichen Gesamtbewertung zeigen [Dotson et al., 2015]. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Studie von Dotson et al. Daten aus ambulanten Zentren verwendet, sodass es möglich ist, dass der PUCAI und die ärztliche Bewertung von derselben Person stammen. Es ist ebenfalls wahrscheinlich, dass ambulant betreute Patienten einen milden Krankheitsverlauf haben und somit eine entgegengesetzte Gruppe von Patienten betrachtet wird. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine isolierte Betrachtung des wPCDAI bzw. PUCAI nicht den Einfluss der Krankheit auf die Lebensqualität der Patienten widerspiegelt und eine gemeinsame Betrachtung des wPCDAI und der klinischen Symptome sinnvoll erscheint. Es wird weiterhin die klinische, histologische, biochemische, bildgebende und endoskopische Remission unterschieden. Während die herkömmliche Behandlung als Therapieziel die klinische Aktivität der Erkrankung definierte, wurde dies in den letzten 15 Jahren überarbeitet. Der STRIDE-Ausschuss schlug 2015 eine Treat-to-Target-Strategie mit dem Therapieziel einer mukosalen Heilung vor, da dies bisher die besten Langzeitergebnissen bezogen auf die Remission liefert [D'Arcangelo/Aloi, 2020]. Im Hinblick auf die Treat-to-Target-Therapie mit Infliximab und Adalimumab ist ein Drug-Monitoring sinnvoll, um die unterschiedlichen Behandlungsziele durch Änderung der Dosierung erreichen und hierfür eindeutige Handlungsempfehlungen aussprechen zu können [Claßen/Hoerning, 2023].

Bei Patienten mit CU unter Infliximab zeigt sich ebenfalls bei den meisten Parametern eine Verbesserung der klinischen Symptome. Eine signifikante Änderung ist im abdominalen Befund, im Wohlbefinden und in der eingeschränkten Aktivität der Patienten zu beobachten. Die Wirksamkeit wurde auch in der Literatur bestätigt. Eine kleine Studie von Eidelwein et al., die von 2000 bis 2003 den Effekt von Infliximab bei pädiatrischen Patienten mit CU untersuchte, zeigte bei neun von zwölf Patienten eine klinische Besserung, während es bei drei Patienten zu einer teilweisen Verbesserung der Symptome kam [Eidelwein et al., 2015]. Hyams et al. stellten bei 73,7 % der pädiatrischen CU-Patienten (44 von 60) unter Infliximab in Therapiewoche 8 eine Remission und somit eine gute Wirksamkeit von Infliximab fest. Diese zeigten durch andere Therapien kein Ansprechen. Nach 54 Wochen Therapiezeit mit Infliximab waren noch 28,6 % der Patienten in Remission [Hyams et al., 2012a]. Die fehlende Verringerung der Nebenwirkungen kann durch die Medikamentenklasse selbst erklärt werden, die mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Lymphomen, Infektionen, Herzinsuffizienz sowie lokalen und systemischen Reaktionen einschließlich Antikörperbildung einhergeht und einer der Gründe für das Absetzen der Therapie ist [Scheinfeld, 2004]. Eine retrospektive Studie, die 243 pädiatrische CED-Patienten auf Infusionsreaktionen während der Infliximab-Therapie untersuchte, zeigt, dass dies eine seltene unerwünschte Reaktion ist, die jedoch bei 40 Patienten beobachtet wurde [Jacobstein et al., 2005]. Ein Zusammenhang mit der CU wurde nicht untersucht. Im CEDATA-Register kommt es bei 26,3 % der Patienten mit Infliximab und bei 19,2 % unter Adalimumab-Therapie zu einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Ein weiterer Grund könnte ein Verlust der Wirksamkeit sein. Bei 30 % der Patienten unter Infliximab und 14,4 % der Patienten unter Adalimumab erfolgte ein Therapieabbruch unter spezifischer Begründung durch die behandelnden Ärzte. Davon tritt bei 26,3 % der Patienten unter Infliximab und bei 15,4 % der Patienten unter Adalimumab ein immunogener Wirkungsverlust auf. Eine Studie von Ziromersky et al. zeigt, dass bei 20 % der Patienten unter Infliximab eine Antikörperbildung festgestellt wurde [Zitomersky et al., 2015]. Eine aktuelle Studie des CEDATA-Registers beschäftigt sich mit der Frage des Drug-Monitorings und der Bedeutung und des Umgangs mit Antikörpern unter einer TNF- α -Therapie [Claßen, 2022]. Bei 18,5% der Patienten wird ein Grund für einen Wechsel der Antikörpertherapie erfasst. Eine Antikörperbildung stellt bei 3,5 % dieser Patienten einen Grund für den Therapiewechsel dar. Eine weitere große prospektive Beobachtungsstudie aus den UK (PANTS) untersuchte Gründe für ein fehlendes primäres Therapieansprechen bzw. sekundäres Therapieversagen. Es ergaben sich bei 63 % der Patienten eine Antikörperbildung gegen In-

fliximab und bei 29 % gegen Adalimumab [Kennedy et al., 2019]. In der Studie von Kennedy et al. wurden nur Patienten betrachtet, die ein primäres und/oder sekundäres Therapieversagen zeigen, folglich handelt es sich um ein anderes Patientenkollektiv.

Ebenso sind die biopsychosozialen Aspekte (z. B. Lebensqualität) chronischer Erkrankungen zu beachten, die den Verlauf der Erkrankungen beeinflussen können [Wölk, 2020]. Trotz niedriger PUCAI- und wPCDAI-Werte geben bis zu 39 % der Patienten mit MC und 37 % der Patienten mit CU Beeinträchtigungen im Alltag an. Es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Eine Studie von Seth et al., in der Patienten mit CED und niedrigen PUCAI-Werten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden, bestätigt diese Diskrepanz. Es zeigt sich, dass die Health-Related Quality of Life (HRQoL) bei Patienten mit CED trotz Remission niedriger ist [Seth et al., 2009]. Mackner et al. beschreiben bei 2% - 22 % der pädiatrischen CED-Patienten auffällige soziale Interaktionen [Laura M. Mackner et al., 2014]. Die Patienten wurden unabhängig von der bestehenden Therapie ausgewählt, so dass eine Antikörpertherapie keine Voraussetzung darstellt. Eine Therapie mit Infliximab und Adalimumab reduziert die bestehenden Alltagseinschränkungen sowohl bei MC-Patienten (Infliximab: 39,1 % vs. 17,1 %; Adalimumab: 31,9 % vs. 17,8 %) als auch bei CU-Patienten (Infliximab: 36,3 % vs. 22,5 %; Adalimumab: 34,4 % vs. 31,2 %), daher ist aus psychosozialer Sicht ein zeitnaher Therapiebeginn zu empfehlen.

Die Veränderungen der eingeschränkten Aktivität zeigen sich auch in der Bewertung des subjektiven Wohlbefindens der Patienten. Doppelt so viele Patienten geben zum letzten Zeitpunkt der Therapie ein sehr gutes Wohlbefinden an. Zwei Patienten mit CU haben ein sehr schlechtes Wohlbefinden, das auch nach der Infliximab-Therapie unverändert bleibt.

Unter Adalimumab zeigt die kleine Gruppe CU-Patienten eine geringe Zunahme von Komplikationen, abdominellen Druckschmerzen und extraintestinalen Symptomen, die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist fraglich. Ähnlich wie bei Infliximab sind auch unter Adalimumab die o.g. Nebenwirkungen möglich. Hier treten Nebenwirkungen bei bis zu 17 % der Patientin und damit im Vergleich zur Literatur doppelt so häufig auf (Russel et al. beschreiben bei ca. 6 % der Patienten Nebenwirkungen unter Adalimumab). Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten zum einen auf die geografische Lage (England gegenüber Deutschland, Österreich) zurückzuführen sein und zum anderen auf die deutlich kleinere Fallzahl ($n = 72$, davon 70 Patienten mit MC). Zudem wurden die Daten lediglich aus dem Sommer 2008 erhoben und ein Follow-up bereits

zu Beginn des Jahres 2009 durchgeführt, so dass der Nachbeobachtungszeitraum deutlich kürzer ist (in dieser Arbeit erhalten in den beiden Gruppen jeweils 50 % der Patienten mindestens 1360 Tage Infliximab und mindestens 2000 Tage Adalimumab) [Russell et al., 2011]. Die Notwendigkeit zur Eskalation der Therapie könnte auf schwer erkrankte Patienten hinweisen, bei denen eine deutliche Besserung der Symptome schwer zu erreichen ist. Die Schwere der Erkrankung bei Patienten unter Adalimumab wird durch eine britische retrospektive Studie mit 72 CED-Patienten (70 MC-Patienten) bestätigt, von denen 37 % operative Eingriffe benötigten, davon 26 % vor Beginn der Therapie [Russell et al., 2011]. In diesen Daten erhielten bis zu 7 % der Patienten eine Operation. Dieser Anteil ist dadurch niedriger, da sich die Prozentangabe auf lediglich zwei Zeitpunkte bezieht und Ereignisse aus dem dazwischenliegenden Zeitraum nicht berücksichtigt werden. Die zunehmenden Beschwerden zum Zeitpunkt 2 könnten durch mangelnde Wirksamkeit aufgrund von Antikörperbildung oder einen nicht-immunogenen Verlust der Wirksamkeit verursacht sein. Dieser kausale Zusammenhang wird in dieser Studie nicht dargestellt und sollte in prospektiven Untersuchungen erforscht werden.

Im Gegensatz zu den unspezifischen Entzündungswerten ist das fäkale Calprotektin bei Patienten in beiden Therapiegruppen erhöht. In vielen Studien wird die Bestimmung von fäkalem Calprotektin mit einer guten Sensitivität (90 %) und Spezifität (75 %) zur Unterscheidung von CED von funktionellen Bauchschmerzen bewertet [Kittanakom et al., 2017]. Quail et al. gehen davon aus, dass fäkales Calprotektin bessere Informationen über die Erkrankung liefert als andere Laborparameter [Quail et al., 2009]. In dieser Studie fällt auf, dass Patienten unter Infliximab wie erwartet eine Normalisierung des fäkalen Calprotektins erfahren (MC: 576 auf 158 mg/kg; CU: 692 auf 131 mg/kg). Bei CU-Patienten in der Adalimumab-Gruppe stieg das fäkale Calprotektin jedoch von 128 mg/kg auf 278 mg/kg an. In der Literatur finden sich keine Daten, die das fäkale Calprotektin getrennt nach Diagnose und Therapie betrachten. Dieses Ergebnis von CU-Patienten unter Adalimumab korreliert mit den übrigen teilweise gegensätzlichen Befunden dieser Studie. Zu beachten ist hier die geringe Fallzahl. Zudem ist eine erfolgreiche Therapie durch den Wirkstoffverlust über den Darm sowie die komplizierte Optimierung der Wirkstoffdosis erschwert.

5.6 Für wie lange erfolgt durchschnittlich eine Anti-TNF-Therapie bei den untersuchten Patienten?

Die Frage nach der durchschnittlichen Dauer einer Anti-TNF-Therapie wird durch die Anwendung zensierter Kaplan-Meier-Kurven näher beleuchtet. Ein bemerkenswertes Ergebnis ist die Erkenntnis, dass Patienten mit MC im Durchschnitt eine längere Therapiedauer mit Infliximab erfahren als Patienten mit CU, wobei der Unterschied bei etwa 140 Tagen liegt (1.822 Tage gegenüber 1.670 Tage). In beiden Diagnosegruppen erhalten mindestens 50 % der Patienten eine Therapie mit Infliximab von mindestens 1.300 Tagen (etwa 3,6 Jahre). Dies deckt sich mit Ergebnissen von Grossi et al., die bei pädiatrischen Patienten mit CED eine ähnliche Therapiedauer von Infliximab dokumentierten. Dort zeigte sich, dass ca. 70 % der Patienten mindestens drei Jahre und 60 % mindestens fünf Jahre mit Infliximab behandelt wurden [Grossi et al., 2015].

Der mögliche Grund für eine Beendigung der Therapie nach drei bis fünf Jahren könnte ein Wirkungsverlust sein, wie von Bie et al. aufgezeigt, welcher bei 40 % bzw. 50 % der Patienten nach drei bzw. fünf Jahren mit Infliximab ein nachlassendes Ansprechen auf die Therapie festgestellt wurde [Bie et al., 2011]. Diese Diskrepanz der Therapiedauer zwischen Patienten mit MC und CU könnte auf ein möglicherweise schlechteres Ansprechen der Therapie bei CU-Patienten zurückzuführen sein, was zu einem frühen Abbruch der Behandlung führt. Bestätigt wird diese Annahme durch eine Studie, in der die notwendige Erhöhung der Infliximabdosis bei 59 Patienten mit CU und 38 Patienten mit MC untersucht wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit CU signifikant häufiger eine Dosisanpassung benötigen als Patienten mit MC und damit auch die Behandlungskosten höher sind [Taxonera et al., 2014]. Ein Grund für einen zügigen Therapieabbruch nach 16 bzw. 27 Tagen, könnten eine akute Infusionsreaktion oder andere Komplikationen darstellen, welche im Zusammenhang mit Infliximab auftreten können [Jacobstein et al., 2005].

Es fallen zudem diagnoseabhängige Unterschiede in der Therapiedauer zwischen Infliximab und Adalimumab auf. Patienten mit MC erhalten Adalimumab im Median fast doppelt so lange im Vergleich zu Patienten mit CU (2.614 Tage gegenüber 1.333 Tage). Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte in den begrenzten Dosierungsmöglichkeiten von Adalimumab liegen. Im Gegensatz zu Infliximab sind individuelle Dosisanpassungen bei Adalimumab aufgrund der verfügbaren festgelegten Dosierungen durch Fertigspritzen kaum möglich. Dies kann die Therapieentscheidungen beeinflussen, da individuelle Anpassungen bei Patienten mit unterschiedlichem Ansprechverhalten auf die

Therapie notwendig sind. Insbesondere Patienten mit CU benötigen aufgrund des Medikamentenverlustes über den Darm regelmäßige Dosisanpassungen. Im Gegensatz dazu wird Infliximab als Infusionslösung verabreicht, was eine präzisere Dosierung und Anpassung ermöglicht. Die Körpergröße und das Alter stellen einen signifikanten Kofaktor in der Clearance von Adalimumab dar und daher sind individuelle gewichtsbasierte Dosisschemata für eine effektive Therapie notwendig [Li et al., 2022].

5.7 Wann und aus welchem Grund kommt es zu einem Therapieabbruch mit Infliximab bzw. Adalimumab bei den untersuchten Patientengruppen?

Es gibt verschiedene Gründe, wieso eine Therapie mit Infliximab oder Adalimumab abgebrochen werden kann bzw. muss. Zum einen kann dies das Erreichen einer Remission sein und damit das Therapieende mit Infliximab bzw. Adalimumab im Sinne einer Deeskalation, beispielsweise auf Azathioprin oder MTX, darstellen. Zum anderen können verschiedene Nebenwirkungen und Komplikationen einen Therapieabbruch notwendig machen. Hierfür wird jeweils der letzte DB mit Infliximab bzw. Adalimumab betrachtet. Bei 76 bzw. 26 Patienten ist ein Grund für den Therapieabbruch dokumentiert. Aufgrund dieser lückenhaften Dokumentation wird das Erreichen der Remission über die separat vorhandene Variable der "ärztlichen Gesamtbeurteilung" ausgewertet. Zum Zeitpunkt des Therapieendes befinden sich 52 % der Patienten in der Gruppe mit Infliximab in Remission (MC: 54,7 %, CU: 47,1 %). Bramuzzo et al. beschreiben ebenfalls unter Infliximab Remissionraten um die 50 %, auch hier erreichen Patienten mit MC häufiger eine Remission als Patienten mit CU (64 % resp. 40 %) [Bramuzzo et al., 2019].

Von 76 Patienten, die mit Infliximab therapiert werden, wird bei 20 Patienten die Therapie aufgrund von Komplikationen und Nebenwirkungen beendet. Der häufigste Grund stellt jedoch mit 42,1 % ein "Loss-of-Response" dar, am häufigsten aufgrund von Antikörperbildung (26,3 %).

Andere Arbeiten, beispielsweise von Moses et al. zeigen bei 15 % (n=10) der Patienten eine Antikörperbildung gegen Infliximab, während Dulai et al. bei 3 % - 35 % der Patienten Antikörperbildungen beobachten konnten [Moses et al., 2019; Dulai et al., 2013]. Der geringe Wert von 3 % aus der REACH-Studie rührt daher, dass bei 77 % der pädiatrischen Patienten aufgrund von zirkulierendem Infliximab keine sichere Auswertung möglich war [Hyams et al., 2007].

Da die Begründung des Therapieendes sehr lückenhaft ausgefüllt ist, ist diesbezüglich eine Interpretation mit Vorsicht vorzunehmen. Dies wird bei der Auswertung der Remission deutlich. Es befinden sich im letzten DB 131 Patienten unter Infliximab in Remission obwohl dies lediglich bei 8 Patienten als Begründung genannt wurde.

In der Adalimumabgruppe sind 41,7 % der Patienten zum Zeitpunkt der Beendigung der Therapie in Remission. Bei lediglich 4 Patienten wurde dies als Grund für den Therapieabbruch angegeben, was verdeutlicht, dass eine Deeskalation wahrscheinlich häufiger auftritt als in der Auswertung dieser Variable dargestellt. Schaut man sich eine Auswertung von Alvisi et al. an, so findet man Remissionsraten unter Adalimumab, die nach 18 Monaten mit 52 % etwas höher liegen. Es handelt sich jedoch in dieser Studiengruppe um Patienten, bei denen ein Therapieversagen unter Infliximab beobachtet werden konnte. Zudem wird als Auswertungszeitraum eine Spanne von sechs bis 18 Monaten betrachtet, während in dieser Arbeit ein offener Beobachtungszeitraum betrachtet wird [Alvisi et al., 2019]. Eine pädiatrische Studie mit 192 CED Patienten zeigte unter Adalimumab Remissionsraten zwischen 28,4 % und 38,7 % [Hyams et al., 2012]. Es handelt sich um unterschiedliche Patientengruppen, da bei Hyam et al. Patienten nach erfolgreicher konventioneller Therapie eingeschleust und in zwei Therapiegruppen (Hochdosis- bzw. Niedrigdosis-therapie) eingeteilt wurden. Zudem wurden lediglich Patienten mit einem PCDAI von über 30 inkludiert [Hyams et al., 2012]. In der vorliegenden Arbeit wurde kein PCDAI-Grenzwert als Einschlusskriterium gewählt und somit sind auch Patienten mit geringer Krankheitsaktivität eingeschlossen, welches die höhere Remissionsrate erklären kann.

Ein Loss-of-Response ist auch bei dem Patienten unter Adalimumab zu beobachten. Es wurde bei lediglich 20 Patienten ein Grund für einen Therapieabbruch angegeben, hiervon ist mit über 65 % ein Loss-of-Response der Hauptgrund. Dies betrifft 35,4% aller Patienten, die einen Therapieabbruch mit Adalimumab erhalten haben. Claßen beschreibt in seiner Arbeit ebenfalls einen Wirkungsverlust unter Adalimumab durch Antikörperbildung in 28 % - 38 % der Fälle [Claßen, 2022].

Des Weiteren kann das Auftreten von Nebenwirkungen eine Beendigung der Therapie bedingen. Beispiele hierfür sind ein erhöhtes Risiko für Lymphome, ein sekundärer Reaktionsverlust, eine Infusionsreaktion, psoriasisforme Hautläsionen oder eine verzögerte Überempfindlichkeit [Lee et al., 2016; Torres et al., 2013; Rosh et al., 2009]. Schließlich stellen obligate Operationen, aber auch die mit der Therapie verbundenen hohen Kosten einen Grund für den Therapieabbruch dar [Kamat et al., 2019].

6 Schwachstellen/Limitierungen

Das CEDATA-GPGE Register stellt eines der größten Register für CED bei pädiatrischen Patienten dar. Jedoch ist zu beachten, dass es sich nicht um ein Pflichtregister handelt, was zur Folge hat, dass nicht alle Kinderkliniken in Deutschland und Österreich daran teilnehmen. Zudem erfasst das Register ausschließlich Patienten, die in klinischen Einrichtungen behandelt werden, und nicht solche, die von niedergelassenen Gastroenterologen diagnostiziert und weiterbehandelt werden. Dadurch besteht ein inhärentes Selektionsbias im Patientenkollektiv. Um das CEDATA-GPGE Register optimal zu nutzen, ist eine sorgfältige und kontinuierliche Dateneingabe erforderlich. Probleme bei der Datenauswertung wurden aufgrund unvollständiger Eintragungen in der Datenbank festgestellt. Der Umstieg von postalischer zu Online-Dateneingabe sowie die Einführung von Pflichtfeldern haben das Risiko unvollständiger Dokumentation verringert. Allerdings bleibt eine dreijährige Lücke in der Meldung neuer Patienten bestehen, was ein Defizit darstellt. Dies ist teilweise auf die Freiwilligkeit der Meldungen und die Unterfinanzierung bei der Registerpflege und Auswertung zurückzuführen.

Das Studiendesign dieser Arbeit umfasst eine Querschnittsstudie, die zwei definierte Zeitpunkte betrachtet. Dies bedeutet, dass die Behandlung und der Zustand der Patienten zwischen diesen Zeitpunkten nicht genauer analysiert werden konnte, was die Zuordnung einiger Auswertungen beeinträchtigen kann. Außerdem handelt es sich nicht um therapienaive Patienten, sodass ggf. bereits einige diagnostische und therapeutische Maßnahmen durchgeführt wurden, bevor die Behandlung mit Infliximab und Adalimumab durchgeführt wurde.

Da nicht die gesamte Therapiedauer betrachtet wird, können weitere Erkrankungsercheinungen während der Behandlung nicht ausgeschlossen werden, was die Einordnung der Ergebnisse beeinträchtigt. Auch können erhöhte Entzündungswerte durch zusätzliche Infektionen oder Erkrankungen bedingt sein und nicht ausschließlich auf die CED oder die Therapiewirkung / -nebenwirkung zurückzuführen sein. Zusätzliche therapeutische Maßnahmen wie Transfusionen, Eisensubstitutionen oder zusätzliche medikamentöse Therapien werden nicht berücksichtigt.

7 Zusammenfassung

Der Einsatz von TNF- α -Inhibitoren im Allgemeinen und von Infliximab und Adalimumab im Speziellen veränderte sich im Laufe der Zeit und nach Aktualisierung der Leitlinien unter Einbezug der POPO-Kriterien. Diese Arbeit sollte den Einsatz von Infliximab und Adalimumab und damit zusammenhängend die Auswirkung auf MC und CU bei Patienten in einem großen pädiatrischen Kollektiv (CEDATA-GPGE) beschreiben. Für einige Fragestellungen wurde hierbei der Zeitraum vor und ab 2018 (Zeitraum der Empfehlungen der TNF- α -Antikörperbasierten Therapien) verglichen.

Infliximab als einer der wichtigsten TNF- α -Inhibitoren wurde bei ca. 20 % aller Patienten eingesetzt. Adalimumab kam mit ca. 7 % deutlich weniger zum Einsatz. Dies konnte u. a. durch die spätere Zulassung des Medikamentes für die pädiatrische CED begründet werden und durch die Empfehlung in den Leitlinien für Infliximab als Erstlinientherapie. Vergleich man den Zeitraum vor und ab 2018, zeigte sich, dass Infliximab, aber auch Adalimumab ab 2018 häufiger eingesetzt wurden. Besonders deutlich wurde dies in der Auswertung der Latenz bis zum Therapiebeginn, welche ab 2018 signifikant kürzer war. Dieser veränderte Umgang mit dieser Medikamentengruppe zeigte sich nicht nur bei den POPO-positiven Patienten, welche vorrangig Infliximab bzw. Adalimumab erhalten sollten, sondern auch bei den POPO-negativen Patienten.

Ein großer Gewinn im Zusammenhang mit dieser Antikörpertherapie war die Reduktion an Kortikoiden, mit maximalen kumulativen Kortikoid-Dosierungen von 400 mg/kg KG bzw. 7.500 mg/kg KG nach bzw. ab 2018. Im Allgemeinen hatte der Einsatz von Aza, Kortikoiden und 5-ASA weiterhin einen hohen Stellenwert. Dies zeigte sich auch in diesem großen Patientenkollektiv, in dem bis zu 70 % der Patienten mindestens eines dieser Medikamente im Vorfeld erhalten hatten.

Vergleich man die Wirkung von Infliximab und Adalimumab, zeigten sich im Verlauf sowohl in den subjektiven Parametern wie Befinden, Alltagseinschränkungen und Schmerzempfinden als auch in den objektiven Parametern wie wPCDAI, PUCAI und Laborwerten eine insgesamt deutliche Besserung der Symptomatik und Befunde. Dennoch wurde auch in anderen Arbeiten ein etwas reduziertes Ansprechen bei Patienten mit CU beobachtet, insbesondere im Hinblick auf die oft notwendige Dosisanpassung und das Drug-Monitoring. Deutlich wurde dies bei Patienten mit Adalimumab, da hier aufgrund der festgelegten Dosierungen in Fertigspritzen eine individuelle Dosierung erschwert war.

Hauptgründe für einen Therapieabbruch waren neben dem Erreichen einer Remission ein Wirkungsverlust und das Auftreten von Nebenwirkungen und Komplikationen. Der

Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung, vor allem unter Infliximab, und einem immunogenen Loss-of-Response war Gegenstand der aktuellen Forschung.

Ein rechtzeitiger Einsatz von Infliximab oder Adalimumab konnte auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse empfohlen werden, um unerwünschte Wirkungen wie Wachstumsstörungen und weitere Einschränkungen im Alltag zu reduzieren.

8 Abstract

The use of TNF- α inhibitors in general, and Infliximab and Adalimumab specifically, has evolved over time following the update of guidelines, incorporating the POPO criteria. This study aims to describe the use of Infliximab and Adalimumab and the related impact on Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) in a large pediatric cohort (CE-DATA-GPGE). For some questions, this work compares the periods before and after 2018, which marks the era of recommendations for TNF- α antibody-based therapies.

Infliximab, one of the most significant TNF- α inhibitors, is used by approximately 20 % of all patients, while Adalimumab is used considerably less at around 7 %. This difference may be due to the later approval of Adalimumab for pediatric inflammatory bowel disease and the recommendation for Infliximab as a first-line therapy in the guidelines. Comparing the period before and after 2018, the use of Infliximab, and to a lesser extent Adalimumab, has increased since 2018. This trend is particularly notable in the shorter latency to therapy initiation since 2018. The changing approach to these drug groups is observed not only in POPO-positive patients, who should primarily receive Infliximab or Adalimumab, but also in POPO-negative patients.

A significant benefit of this antibody therapy is the reduction in corticosteroids, with maximum cumulative corticosteroid dosages of 400 mg/kg body weight or 7,500 mg/kg body weight after or before the 2018 recommendations, respectively. Generally, the use of Azathioprine (Aza), corticosteroids, and 5-ASA remains significant. This is also reflected in this large patient cohort, where up to 70 % of patients received at least one of these medications beforehand.

Comparing the effects of Infliximab and Adalimumab, both subjective parameters, such as well-being, daily activity limitations, and pain perception, and objective parameters, like wPCDAI, PUCAI, and laboratory values, show overall significant improvement in symptoms and findings. However, other studies have observed a somewhat reduced response in patients with Ulcerative Colitis, especially regarding the often necessary dose adjustments and drug monitoring. This is more evident with Adalimumab, where individual dosing is challenging due to the fixed doses in prefilled syringes.

The primary reasons for therapy discontinuation are reaching remission, loss of efficacy, and the occurrence of side effects and complications. The relationship between antibody formation, particularly with Infliximab, and immunogenic loss of response is a focus of ongoing research.

An early application of Infliximab or Adalimumab can be recommended based on the presented findings to reduce or entirely avoid adverse effects like growth disorders and other daily limitations.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nebenwirkungen von Kortikoiden in Anlehnung an [Costello et al., 2017].	9
Abbildung 2: Therapie bei leichten und schweren Verläufen in Anlehnung an die aktuelle internationale Leitlinie in Anlehnung an [Van Rhee et al., 2021].	12
Abbildung 3: Therapie bei CU [Wehkamp et al., 2016; Turner et al., 2011].	18
Abbildung 4: Schematische Struktur von Infliximab [Toussi et al., 2013].	21
Abbildung 5: Schematische Struktur von Adalimumab [Toussi et al., 2013].	22
Abbildung 6: Altersgruppen bei Diagnosestellung für Infliximab-Patienten mit MC (n=358) und CU (n=138).	31
Abbildung 7: Latenz (in Tagen) ab Diagnose bis zum Therapiebeginn mit Infliximab für den Zeitraum vor und ab 2018 für Patienten mit MC (n=227 bzw. n= 131) und CU (n=73 bzw. n=65).	32
Abbildung 8: Latenz bis zum Beginn mit Infliximab im Vergleich POPO-positive (n=150 bzw. n=107) und POPO-negative (n=150 bzw. n=89) Patienten jeweils im Beobachtungszeitraum vor und ab 2018.	33
Abbildung 9: Vormedikation für den Zeitraum vor der Einnahme von Infliximab für Patienten mit MC und CU.	34
Abbildung 10: Kumulative Kortikoiddosis für Infliximab-Patienten mit MC bzw. CU für den Beobachtungszeitraum vor 2018.	35
Abbildung 11: Kumulative Kortikoiddosis für Infliximab-Patienten mit MC bzw. CU für den Beobachtungszeitraum ab 2018.	36
Abbildung 12: Symptome bis zur Diagnosestellung für Infliximab-Patienten mit MC und CU.	37
Abbildung 13: Infliximab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für MC.	38
Abbildung 14: Infliximab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für CU.	39
Abbildung 15: Befunde bei Infliximab-Patienten mit MC zum Zeitpunkt 1 und 2.	40
Abbildung 16: Befunde bis zur Diagnosestellung für Infliximab-Patienten mit CU zum Zeitpunkt 1 und 2.	40
Abbildung 17: Bauchschmerzen zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.	41
Abbildung 18: Aktivitätseinschränkung zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.	42
Abbildung 19: Befinden zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.	43
Abbildung 20: wPCDAI zum Zeitpunkt 1 und 2 [rote Linien: Zunahme des wPCDAI; grüne Linien: Abnahme des wPCDAI; graue Linien: unveränderter wPCDAI].	45
Abbildung 21: wPCDAI-Entwicklung als Differenz des wPCDAI der beiden Zeitpunkte als Boxplot [negative Werte stellen eine Abnahme des wPCDAI dar].	46
Abbildung 22: PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 unter Infliximab-Therapie [rote Linien: Zunahme des PUCAI; grüne Linien: Abnahme des PUCAI; graue Linien: unveränderter PUCAI].	47

- Abbildung 23: PUCAI-Entwicklung als Differenz des PUCAI der beiden Zeitpunkte als Boxplot [negative Werte stellen eine Abnahme des PUCAI dar].** 48
- Abbildung 24: Ärztliche Gesamtbeurteilung zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.** 49
- Abbildung 25: Darstellung der Therapiedauer mit Infliximab als Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit MC (rote Linie) und CU (blaue Linie) in Tagen.** 50
- Abbildung 26: Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für MC und CU.** 53
- Abbildung 27: Latenz (in Tagen) ab Diagnose bis zum Therapiebeginn mit Adalimumab für den Zeitraum vor und ab 2018 für Patienten mit MC und CU.** 54
- Abbildung 28: Latenz (in Tagen) ab Diagnose bis zum Therapiebeginn mit Adalimumab für den Zeitraum vor und ab 2018 für Patienten mit MC und CU für POPO-positive Patienten.** 55
- Abbildung 29: Vormedikation für den Zeitraum vor der Einnahme von Adalimumab für Patienten mit MC und CU.** 56
- Abbildung 30: Kumulative Kortikoiddosis für Adalimumab-Patienten mit MC bzw. CU und Diagnosestellung vor 2018.** 57
- Abbildung 31: Kumulative Kortikoiddosis für Adalimumab-Patienten mit MC bzw. CU für den Beobachtungszeitraum ab 2018.** 58
- Abbildung 32: Symptome bis zur Diagnosestellung für Adalimumab-Patienten mit MC und CU.** 59
- Abbildung 33: Adalimumab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für MC.** 60
- Abbildung 34: Adalimumab-Patienten mit einem BMI < -2,5 SDS-Score zum Zeitpunkt 1 und 2 für CU.** 61
- Abbildung 35: Befunde bei Adalimumab-Patienten mit MC zum Zeitpunkt 1 und 2.** 62
- Abbildung 36: Befunde bei Adalimumab-Patienten mit CU zum Zeitpunkt 1 und 2.** 63
- Abbildung 37: Bauchschmerzen zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.** 64
- Abbildung 38: Aktivitätseinschränkungen zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.** 65
- Abbildung 39: Befinden zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.** 66
- Abbildung 40: wPCDAI zum Zeitpunkt 1 und 2 unter Adalimumabtherapie [rote Linien: Zunahme des wPCDAI; grüne Linien: Abnahme des wPCDAI; graue Linien: unveränderter wPCDAI].** 68
- Abbildung 41: PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 unter Adalimumabtherapie [rote Linien: Zunahme des PUCAI; grüne Linien: Abnahme des PUCAI; graue Linien: unveränderter PUCAI].** 69
- Abbildung 42: Ärztliche Gesamtbeurteilung zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.** 70
- Abbildung 43: Zensierte Kaplan-Meier-Kurve für die Therapiedauer in Tagen mit Adalimumab bei Patienten mit MC (rote Linie) und CU (blaue Linie).** 71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Risikofaktoren für CED (in Anlehnung an [Laffolie, 2020].	5
Tabelle 2: Initiale Symptome bei MC im Vergleich pädiatrischer und adulter Patienten; (in Anlehnung an [Buderus et al., 2015] [Nóbrega et al., 2018].	6
Tabelle 3: Initialtherapie in den ersten drei Monaten bei MC (Buderus et al. 2015).	11
Tabelle 4: Patienten-Gruppen nach Anwendung der Ausschlusskriterien.	28
Tabelle 5: Aufteilung der Infliximab-Patienten nach Diagnosen und Geschlecht.	30
Tabelle 6: Der Median der Laborwerte mit IQR zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.	44
Tabelle 7: wPCDAI und PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Infliximab.	44
Tabelle 8: Gründe für einen Therapieabbruch von Infliximab.	51
Tabelle 9: Aufteilung der Adalimumab-Patienten nach Diagnosen und Geschlecht.	52
Tabelle 10: Laborwerte zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.	67
Tabelle 11: wPCDAI und PUCAI zum Zeitpunkt 1 und 2 mit Adalimumab.	67
Tabelle 12: Gründe für einen Therapieabbruch von Adalimumab.	72

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörpern
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of differentiation
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CU	Colitis ulcerosa
DB	Dokumentationsbogen
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HRQoL	Health-Related Quality of Life
EMB	Erstmeldebogen
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EEN	Exklusive Enteral Nutrition
EET	Exklusiv enterale Ernährungstherapie
EIM	Extraintestinale Manifestation
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBDU	„Inflammatory bowel disease unclassified“
i.v.	Intravenös
KI	Kolitis Inderterminata
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen
KG	Körpergewicht

MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	MTX
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NOD2	Nucleotid-bindenden Oligomerisierungsdomäne 2
wPCDAI	weighted Pediatric Crohn`s Disease Activity Index
POPO	Predictor for Poor Outcome
PET	partielle enterale Ernährung
PPAR- γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
s.c.	Subcutan
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
5-ASA	5-Aminosalizylsäure

Anhang

A	Alter bei Manifestation	
	A1 a	0 – < 10 Jahre
	A1 b	10 – < 7 Jahre
	A2	17 – 40 Jahre
	A3	>40 Jahre
L	Lokalisation	
	L1	Distales Drittel des Ileums
	L2	Kolon
	L3	Ileum und Kolon
	L4a	Oberer Magendarmtrakt proximal des Treitzschen Bands
	L4b	Oberer Magendarmtrakt distal des Treitzschen Bands und proximal des 1/3 distalen Ileums
B	Eigenschaft	
	B1	Ohne Strikturbildung, ohne Penetration
	B2	Strikturbildung
	B3	Penetration
	B2 B3	Strikturbildung und Penetration
	P	Perianale Erkrankung
G	Wachstum	
	G0	Ohne Zeichen von Wachstumsretardierung
	G1	Mit Wachstumsretardierung

Anhang 1: Pariser Klassifikation

Kriterium	Merkmal	Punkte
Bauchschmerzen	Keine	0
	Gering, kurz, die täglichen Aktivitäten nicht störend	5
	Moderat bis schwer, tägl., nachts, beeinträchtigend	10
Stuhlgang	0-1 wässrige Stühle am Tag, nicht blutig	0
	bis 2 geformte und blutige oder 2-5 wässrige Stühle am Tag	5
	Blutige oder mehr als 6 wässrige Stühle am Tag oder nächtlicher Stuhlgang	10
Allgemeinzustand	Gut, keine Aktivitätseinschränkungen	0
	Leicht reduziert, gelegentliche Aktivitätseinschränkungen	5
	Schlecht, deutliche Aktivitätseinschränkung	10
Entwicklung der Körpergröße innerhalb von 4-6 Monaten	Gewichtszunahme, gewollt gleichbleibendes Gewicht oder gewollter Gewichtsverlust	0
	Ungewollt gleichbleibendes Gewicht oder ungewollter Gewichtsverlust von 1-9%	5
	Gewichtsverlust von $\geq 10\%$	10
Entwicklung der Körpergröße innerhalb von 6-12 Monaten	Absinken um < 1 Hauptperzentile	0
	Absinken um ≥ 1 Hauptperzentile, jedoch < 2 Hauptperzentilen	5
	Absinken um ≥ 2 Hauptperzentilen	10
Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb von 6-12 Monaten	Verminderung um ≤ 1 Standardabweichung	0
	Verminderung um > 1 Standardabweichung, jedoch < 2 Standardabweichungen	5
	Verminderung um ≥ 2 Standardabweichungen	10

Abdomen	Unauffällig, keine Resistenzen, keine Abwehrspannung	0
	Schmerzhafte Abwehrspannung oder schmerzlose Resistenz	5
	Schmerzhafte Resistenz	10
Perianalbereich	Unauffällig, asymptotische Anhängsel	0
	1-2 indolente Fisteln, wenig sezernierend; keine Druckdolenz	5
	Aktive Fisteln, deutlich sezernierend; Druckdolenz oder Abszess	10
Extraintestinale Manifestationen	Keine	0
	Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ für 3 Tage in der vorangegangenen Woche	
Arthritis/Uveitis	1	5
	≥ 2	10
Hämatokrit	≤ 10 Jahren:	
	>33	0
	28-32	2,5
	< 28	5
	Mädchen, 11-19 Jahre:	
	≥ 35	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
Albumin (g/dL)	≥ 35	0
	3,1-3,4	5
	≤ 3,0	10

Anhang 2: PCDAI in Anlehnung an [Däbritz et al., 2017].

Erscheinung		Punkte
Bauschmerzen	keine	0
	mittel	5
	schwer	10
Blut im Stuhl	nicht vorhanden	0
	wenig	10
	mittel	20
	stark	30
Stuhlbeschaffenheit	geformt	0
	teilweise geformt	5
	flüssig	10
Anzahl der Stühle pro Tag	0 bis 2	0
	3 bis 5	5
	6 bis 8	10
	> 8	15
Nächtlicher Stuhlgang	nein	0
	ja	10
Aktivitätseinschränkungen	keine	0
	mittel	5
	stark	10

Anhang 3: PUCAI in Anlehnung an [Däbritz et al., 2017].



CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED) BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

DOKUMENTATIONSBOGEN

____ - _____
Patientenidentifikationsnummer

Vorstellungsdatum (TT/MM/JJJJ)		letzte Vorstellung (TT/MM/JJJJ)		
		Anzahl undokumentierter Vorstellungen		
Basistaten	Vorstellungsart	Grund	Diagnose	
	<input type="radio"/> ambulant <input type="radio"/> teilstationär <input type="radio"/> stationär	<input type="radio"/> geplant <input type="radio"/> akut	<input type="radio"/> Morbus Crohn <input type="radio"/> Colitis ulcerosa <input type="radio"/> unklassifizierte CED	
	<input type="radio"/> andere chronische Erkrankungen <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="checkbox"/> allergische Erkrankungen <input type="checkbox"/> Autoimmunerkrankungen <input type="checkbox"/> nachgewiesene Immundefekte <input type="checkbox"/> frühere maligne Erkrankung <input type="checkbox"/> andere schwerwiegende Erkrankungen			
		Größe		
		Gewicht		
Anamnese	Befinden	Appetit	Einschränkung Alltag	
	<input type="radio"/> sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schlecht <input type="radio"/> sehr schlecht	<input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> schlecht	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> gering <input type="radio"/> deutlich <input type="checkbox"/> Schulfehltag	
			Fieber	
			Stuhlgang	
		Bauchschmerzen	Impfungen seit letzter Vorstellung:	
		<input type="radio"/> Konsistenz <input type="radio"/> geformt <input type="radio"/> breiig <input type="radio"/> flüssig	<input type="radio"/> Blut im Stuhl <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> gelegentlich, wenig <input type="radio"/> meistens, wenig <input type="radio"/> viel	
		<input type="radio"/> Anzahl tagsüber: _____ nachts: _____	<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leichte <input type="radio"/> mittelschwere <input type="radio"/> schwere <input type="checkbox"/> nächtlich	
		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Welche? _____		
Untersuchung	Abdominalbefund	Analbefund		
	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> auffällig	<input type="checkbox"/> unauffällig /reizlose Marisken <input type="checkbox"/> Rhagade/Fissur <input type="checkbox"/> inaktive Fistel <input type="checkbox"/> sezernierende Fistel/Abzess entzündliche Induration <input type="checkbox"/> multiple/entzündliche Marisken		
	<input type="checkbox"/> Druckschmerz <input type="checkbox"/> Resistenz <input type="checkbox"/> Abwehrspannung <input type="checkbox"/> Stoma	perianales Ekzem	orale Aphten ulcera	Cheilitis
			<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
		Extraintestinale Symptome <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
		<input type="checkbox"/> Auge <input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Leber/Gallenwege/Pankreas <input type="checkbox"/> PSC/Overlap <input type="checkbox"/> akute Pankreatitis <input type="checkbox"/> Nephritis <input type="checkbox"/> Gelenk: Entzündung peripher <input type="checkbox"/> Wirbelsäule <input type="checkbox"/> Gelenk: Schmerzen peripher <input type="checkbox"/> Andere		
		Pubertät nach Tanner PH(1-5) _____ B(1-5) _____ Hodenvolumen (ml) _____ Menarche: <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja _____ (Jahr)		
Labor	Hämoglobin	CRP	Albumin	
	Hämatokrit	BSG	Kreatinin	
	MCV	ALAT (GPT)	Calprotectin	
	Thrombozyten	Gamma-GT		
	Leukozyten	Lipase		
seltenes Labor: <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja (siehe Zusatzbogen)				
apparative Diagnostik	apparative Diagnostik <input type="radio"/> nicht ausgeführt <input type="radio"/> ausgeführt			
	<input type="checkbox"/> Ösophagogastroduodenoskopie <input type="checkbox"/> Histologie unterer Gastrointestinaltrakt <input type="checkbox"/> Histologie oberer Gastrointestinaltrakt <input type="checkbox"/> sonstige: _____	<input type="checkbox"/> MRT-Enterographie <input type="checkbox"/> Röntgen im Dünndarm <input type="checkbox"/> CT Abdomen	<input type="checkbox"/> Ileokoloskopie <input type="checkbox"/> Ultraschall <input type="checkbox"/> Videokapselendoskopie	
			<input type="checkbox"/> Koloskopie <input type="checkbox"/> Knochendichte <input type="checkbox"/> ERCP <input type="checkbox"/> Rektosigmoideoskopie <input type="checkbox"/> Leberbiopsie <input type="checkbox"/> MRCP	
	Lokalisation <input type="radio"/> unauffällig			
Lokalisation	<input type="checkbox"/> Mund <input type="checkbox"/> Zökum <input type="checkbox"/> Sonstige: _____	<input type="checkbox"/> Ösophagus <input type="checkbox"/> Colon asc. <input type="checkbox"/> Colon trans. <input type="checkbox"/> Colon desc. <input type="checkbox"/> Sigmoidium	<input type="checkbox"/> Magen <input type="checkbox"/> Duodenum <input type="checkbox"/> übriger Dünndarm <input type="checkbox"/> term. Ileum <input type="checkbox"/> Pouch <input type="checkbox"/> Rektum <input type="checkbox"/> Anus	
	Komplikationen <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja			
	<input type="checkbox"/> CMV Infektion <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> Perianalfistel <input type="checkbox"/> sonstiger Abzess <input type="checkbox"/> unzuverlässige Medikamenteneinnahme <input type="checkbox"/> Gallensteine <input type="checkbox"/> Perianalabzess <input type="checkbox"/> sonstige Fistel <input type="checkbox"/> Stenose			



CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED) BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

DOKUMENTATIONSBOGEN

____ - _____
Patientenidentifikationsnummer

Operation	Operationen <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> OP geplant		Operationsdatum: _____	
	Indikation <input type="checkbox"/> Konglomerattumor <input type="checkbox"/> Perforation <input type="checkbox"/> Stenose (siehe Zusatzbogen) <input type="checkbox"/> Megakolon <input type="checkbox"/> Fistel (nicht perianal) (siehe Zusatzb.) <input type="checkbox"/> Nahtdehiszenz <input type="checkbox"/> Perianale Komplikation (Fistel, Abzess) <input type="checkbox"/> Blutung <input type="checkbox"/> Refraktäre Entzündung (Therapieresistenter, chron. Verlauf) <input type="checkbox"/> Kolonkarzinom <input type="checkbox"/> Abzess (außer perianal) <input type="checkbox"/> Dysplasien/andere Malignome: Welche? _____ <input type="checkbox"/> sonstige: _____		Operationstyp <input type="checkbox"/> Ileozökalresektion <input type="checkbox"/> Kolektomie <input type="checkbox"/> Polypektomie <input type="checkbox"/> Hemikolektomie rechts <input type="checkbox"/> Hemikolektomie links <input type="checkbox"/> PEG-Anlage <input type="checkbox"/> Kolonteilresektion <input type="checkbox"/> Rektumresektion <input type="checkbox"/> Stoma Anlage <input type="checkbox"/> Pouch Revision <input type="checkbox"/> Gastrojejunostomie <input type="checkbox"/> Stoma Revision <input type="checkbox"/> Dünndarmteilresektion <input type="checkbox"/> Fisteldrainage <input type="checkbox"/> Exploration <input type="checkbox"/> Adhäsionslyse <input type="checkbox"/> Ballondilatation <input type="checkbox"/> Strikturplastik <input type="checkbox"/> Fistel / Abzessspaltung <input type="checkbox"/> PEG-Anlage mit Jejunalschnekel sonstige: _____	
Therapie	Therapie <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja			
	<input type="checkbox"/> Sulfasalazin	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Mesalazin	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Azathioprin	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> 6-Mercaptopurin	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Mykophenolatmofetil	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Säureblocker	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Ursodeoxycholsäure	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Loperamid	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Steroidpulstherapie	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> Methotrexat	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Woche <input type="radio"/> s.c <input type="radio"/> p.o
	<input type="checkbox"/> Infliximab	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg <input type="radio"/> jede Woche <input type="radio"/> alle 2 Wo. <input type="radio"/> alle 3 Wo. <input type="radio"/> alle 4 Wo. <input type="radio"/> alle 5 Wo. <input type="radio"/> alle 6 Wo. <input type="radio"/> alle 7 Wo. <input type="radio"/> alle 8 Wo.
<input type="checkbox"/> Adalimumab	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg <input type="radio"/> jede Woche <input type="radio"/> alle 2 Wo. <input type="radio"/> alle 3 Wo. <input type="radio"/> alle 4 Wo. <input type="radio"/> alle 5 Wo. <input type="radio"/> alle 6 Wo. <input type="radio"/> alle 7 Wo. <input type="radio"/> alle 8 Wo.	
<input type="checkbox"/> sonstige Biologika	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag Name: _____	
<input type="checkbox"/> Cyclosporin A	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag <input type="radio"/> p.o <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> k.A.	
<input type="checkbox"/> Eisen	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Dosis <input type="radio"/> p.o <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> k.A.	
<input type="checkbox"/> rektale Therapie	<input type="checkbox"/> 5-ASA Mesalazin <input type="checkbox"/> Kortikoide <input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> Tacrolimus			
Svs. kortikoide <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="checkbox"/> Budesonid	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
	<input type="checkbox"/> (Methyl-)Prednisolon	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag Maximaldosis: _____
	<input type="checkbox"/> Hydrocortison	Start: _____	Ende: _____	Dosis: _____ mg/Tag
Nebenwirkungen	Therapieebenenwirkungen <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja			
	<input type="checkbox"/> Akne	<input type="checkbox"/> Depressivität	<input type="checkbox"/> Haarausfall	<input type="checkbox"/> Lipaseerhöhung
	<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> Diarrhöe	<input type="checkbox"/> Hypertrichose	<input type="checkbox"/> Nephritis / Kreatininerhöhung
	<input type="checkbox"/> Bluthochdruck	<input type="checkbox"/> Erbrechen / Übelkeit	<input type="checkbox"/> Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> Pankreatitis
	<input type="checkbox"/> Cushing	<input type="checkbox"/> Glaukom	<input type="checkbox"/> Leukopenie	<input type="checkbox"/> Thrombopenie
Abschluss	ärztliche Gesamtbeurteilung		Psychosoziale Therapie	Augenarzttermin
	<input type="radio"/> Remission <input type="radio"/> leichte Aktivität <input type="radio"/> mittelschwere Aktivität <input type="radio"/> schwere Aktivität		<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja

Anhang 5: Dokumentationsbogen

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Promotionsarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Jan de Laffolie, für die vertrauensvolle Betreuung, die fachliche Unterstützung sowie die konstruktiven Anregungen und Gespräche, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Seine Geduld, sein offenes Ohr für meine Fragen und seine motivierende Art waren für mich von unschätzbarem Wert.

Ebenso danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für die kollegiale Zusammenarbeit, die hilfreichen Diskussionen und die angenehme Arbeitsatmosphäre, die mir während der Projektzeit viel bedeutet haben.

Mein Dank gilt auch Dr. rer. Soc. Johannes Herrmann und der Arbeitsgruppe Dr. Pons-Kühnemann, die mich bei der statistischen Auswertung mit großer Kompetenz, Geduld und Präzision unterstützt haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie von ganzem Herzen. Ohne eure bedingungslose Unterstützung, euren Rückhalt und euer Verständnis in intensiven und herausfordernden Phasen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihr habt mir den Raum, die Kraft und die Motivation gegeben, diesen Weg zu gehen – dafür bin ich unendlich dankbar.

9 Literaturverzeichnis

Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ; ImproveCareNow Pediatric IBD Learning Health System. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 May;64(5):e117-e124. doi: 10.1097/MPG.0000000000001447. PMID: 27801750.

Alvisi P, Arrigo S, Cucchiara S, Lionetti P, Miele E, Romano C, Ravelli A, Knafelz D, Martellosi S, Guariso G, Accomando S, Zuin G, De Giacomo C, Balzani L, Gennari M, Aloï M; SIGENP IBD Working Group. Efficacy of adalimumab as second-line therapy in a pediatric cohort of Crohn's disease patients who failed infliximab therapy: the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition experience. *Biologics.* 2019 Jan 3;13:13-21. doi: 10.2147/BTT.S183088. PMID: 30655661; PMCID: PMC6322517.

Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):650-6. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.019. PMID: 16530505.

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. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):423-39. doi: 10.1002/ibd.21349. PMID: 20564651.

De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, Van Rheenen PF, Schweizer JJ, Hoekstra JH, Norbruis OF, Tjon A Ten WE, Vreugdenhil AC, Deckers-Kocken JM, Gijsbers CF, Escher JC, De Ridder L. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan;33(2):243-50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04507.x. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21083595.

de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Feb;19(2):378-85. doi: 10.1002/ibd.23008. PMID: 22573581.

Bie, C., *Pediatric Inflammatory Bowel Disease: from diagnosis to transition*. Dis 2012 Sept; ISBN 9789461913 678

Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 1998 Nov-Dec;16(6):351-5. doi: 10.1159/000016891. PMID: 10207221.

Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, Filardi MC, Lionetti P, Agrusti A, Dipasquale V, Paci M, Zuin G, Aloï M, Strisciuglio C, Miele E, Pastore M, Martelossi S, Alvisi P; SIGENP IBD Working Group. Efficacy and safety of infliximab in very early onset inflammatory bowel disease: a national comparative retrospective study. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jul;7(6):759-766. doi: 10.1177/2050640619847592. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31316780; PMCID: PMC6620882.

Buderus S: Epidemiologie und klinische Besonderheiten der pädiatrischen CED. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 158: 745–751 (2010).

Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, Zimmer KP, Koletzko S; CEDATA-GPGE Study Group. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Feb 20;112(8):121-7. doi: 10.3238/arztebl.2015.0121. PMID: 25759978; PMCID: PMC4361801.

Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jan;98(1):104-11. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07161.x. PMID: 12526944.

Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan;16(1):137-51. doi: 10.1002/ibd.20968. PMID: 19462428.

CLAßEN, Martin. Medikamentöse Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Pädiatrie*, 2022, 34. Jg., Nr. 2, S. 24-29.

Claßen M, Hoerning A. Current Role of Monoclonal Antibody Therapy in Pediatric IBD: A Special Focus on Therapeutic Drug Monitoring and Treat-to-Target Strategies. *Children (Basel)*. 2023 Mar 28;10(4):634. doi: 10.3390/children10040634. PMID: 37189883; PMCID: PMC10136755.

Coburn S, Rose M, Sady M, Parker M, Suslovic W, Weisbrod V, Kerzner B, Streisand R, Kahn I. Mental Health Disorders and Psychosocial Distress in Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 May;70(5):608-614. doi: 10.1097/MPG.0000000000002605. PMID: 31880669.

Costello R, Patel R, Humphreys J, McBeth J, Dixon WG. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open*. 2017 Apr 3;7(4):e014603. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014603. PMID: 28373256; PMCID: PMC5387953.

Croft NM, Faubion WA Jr, Kugathasan S, Kierkus J, Ruemmele FM, Shimizu T, Mostafa NM, Venetucci M, Finney-Hayward T, Sanchez Gonzalez Y, Bereswill M, Lazar A, Turner D. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;6(8):616-627. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00142-4. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34153231.

Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Stokkers P, Van Deventer SJ, Mirza M, Raedler A, Kruis W, Meckler U, Theuer D, Herrmann T, Gionchetti P, Lee J, Mathew C, Lennard-Jones J. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology*. 1998 Nov;115(5):1066-71. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70075-7. PMID: 9797359.

Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 12;114(19):331-338. doi: 10.3238/arztebl.2017.0331. PMID: 28597827; PMCID: PMC5470346.

Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Ustekinumab in Crohn's Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1;11(10):1258-1266. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx079. PMID: 28575273.

D'Arcangelo G, Aloï M. Treat-to-Target in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: What Does the Evidence Say? *Paediatr Drugs*. 2020 Oct;22(5):463-472. doi: 10.1007/s40272-020-00406-2. PMID: 32572841.

Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol*. 2011 Sep;49(9):1276-341. German. doi: 10.1055/s-0031-1281666. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21866493.

Dotson JL, Crandall WV, Zhang P, Forrest CB, Bailey LC, Colletti RB, Kappelman MD. Feasibility and validity of the pediatric ulcerative colitis activity index in routine clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Feb;60(2):200-4. doi: 10.1097/MPG.0000000000000568. PMID: 25221935; PMCID: PMC4308561.

Dulai PS, Siegel CA, Dubinsky MC. Balancing and communicating the risks and benefits of biologics in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Dec;19(13):2927-36. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829aad16. PMID: 23867874; PMCID: PMC3938311.

Duricova D, Pariente B, Sarter H, Fumery M, Leroyer A, Charpentier C, Armengol-Debeir L, Peyrin-Biroulet L, Savoye G, Gower-Rousseau C; Epimad Group. Impact of age at diagnosis on natural history of patients with elderly-onset ulcerative colitis: A French population-based study. *Dig Liver Dis*. 2018 Sep;50(9):903-909. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.011. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29739650.

Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Mar;11(3):213-8. doi: 10.1097/01.mib.0000160803.44449.a5. PMID: 15735427.

EL-MATARY, Wael, et al. Trends of utilization of tumor necrosis factor antagonists in children with inflammatory bowel disease: a Canadian population-based study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2020, 26. Jg., Nr. 1, S. 134-138.

Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ. Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Mar;44(3):312-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31802e98d4. PMID: 17325550.

Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946-1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773. PMID: 27959607.

Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, Haslag S, Roberts CC. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Sep;39(3):265-9. doi: 10.1097/00005176-200409000-00008. PMID: 15319627.

Fumery M, Jacob A, Sarter H, Michaud L, Spyckerelle C, Mouterde O, Savoye G, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C, Turck D; EPIMAD Group. Efficacy and safety of adalimumab after infliximab failure in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jun;60(6):744-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000713. PMID: 26000887.

Oberhuber G. Die Histologie von Crohntypischen Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt [Histology of Crohn disease type lesions in the upper gastrointestinal tract]. *Pathologe.* 2001 Mar;22(2):91-6. German. doi: 10.1007/s002920000425. PMID: 11321734.

Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2011 Aug;24(4):313-26. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01171.x. Epub 2011 May 13. PMID: 21564345.

Greenley RN, Kunz JH, Schurman JV, Swanson E. Abdominal pain and health related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol.* 2013 Jan-Feb;38(1):63-71. doi: 10.1093/jpepsy/jss097. Epub 2012 Sep 30. PMID: 23027718.

Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:98-104. doi: 10.1159/000504701. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995797.

Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Jun;18(3):509-23. doi: 10.1016/j.bpg.2004.01.002. PMID: 15157824.

Griffiths AM, Nicholas D, Smith C, Munk M, Stephens D, Durno C, Sherman PM. Development of a quality-of-life index for pediatric inflammatory bowel disease: dealing with differences related to age and IBD type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Apr;28(4):S46-52. doi: 10.1097/00005176-199904001-00009. PMID: 10204526.

Grossi V, Lerer T, Griffiths A, LeLeiko N, Cabrera J, Otley A, Rick J, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Saeed S, Kay M, Boyle B, Oliva-Hemker M, Keljo D, Pfefferkorn M, Faubion W, Kappelman MD, Sudel B, Markowitz J, Hyams JS. Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;13(10):1748-56. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.010. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25911120.

Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Gold BD, Abramson O, Smith T, Cohen SA, Heyman MB. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):e1418-25. doi: 10.1542/peds.2007-0905. PMID: 18055660.

Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12(23):3668-72. doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3668. PMID: 16773682; PMCID: PMC4087458.

HART, Ailsa L.; NG, Siew C. Crohn's disease. *Medicine*, 2015, 43. Jg., Nr. 5, S. 282-290.

HEITKAMP, Anne-Sophie. Charakterisierung des Maus-Cd14-Promotors hinsichtlich der Bedeutung von CD14 für die intestinalen Barriere- und Abwehrmechanismen im Darm. 2012; Gießen.

HERRLINGER, Klaus R.; STANGE, Eduard F. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 2010, 363. Jg., Nr. 11, S. 1086; author reply 1087-8.

Herzog D, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, Spalinger J, Schibli S, Braegger CP; Swiss IBD Cohort Study Group. Gender differences in paediatric patients of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Sep;17(3):147-54. doi: 10.5223/pghn.2014.17.3.147. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25349830; PMCID: PMC4209319.

Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):35-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.043. PMID: 15644819.

Hyams J, Markowitz J, Otlej A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Tolia V, Evans J, Treem W, Wyllie R, Rothbaum R, del Rosario J, Katz A, Mezoff A, Oliva-Hemker M, Lerer T, Griffiths A; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Oct;41(4):416-21. doi: 10.1097/01.mpg.0000183350.46795.42. PMID: 16205508.

Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.003. Epub 2006 Dec 3. PMID: 17324398.

Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy

with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10(4):391-9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.026. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22155755.

Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991 May;12(4):439-47. PMID: 1678008.

Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):365-74.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046. Epub 2012 May 2. PMID: 22562021.

Escher J.C.; IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):1-7. doi: 10.1097/01.mpg.0000163736.30261.82. PMID: 15990620.

Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, Winter HS, Heyman MB, Baldassano RN. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 May;11(5):442-6. doi: 10.1097/01.mib.0000158166.88238.ea. PMID: 15867583.

JONGSMA, M., et al. OP38 Top-down infliximab superior to step-up in children with Moderate-to-Severe Crohn's disease: A multicentre randomised controlled trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 14. Jg., Nr. Supplement_1, S. S039-S039.

Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, van Pieterse M, de Meij T, Groeneweg M, Norbruis OF, Wolters VM, van Wering HM, Hojsak I, Kolho KL, Hummel T, Stapelbroek J, van der Feen C, van Rheenen PF, van Wijk MP, Teklenburg-Roord STA, Schreurs MWJ, Rizopoulos D, Doukas M, Escher JC, Samsom JN, de Ridder L. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-

label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2022 Jan;71(1):34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322339. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33384335; PMCID: PMC8666701.

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleyne I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC); Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582. PMID: 23128233; PMCID: PMC3491803.

Kamat N, Kedia S, Ghoshal UC, Nehra A, Makharia G, Sood A, Midha V, Gupta V, Choudhuri G, Ahuja V. Effectiveness and safety of adalimumab biosimilar in inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Indian J Gastroenterol*. 2019 Feb;38(1):44-54. doi: 10.1007/s12664-018-0922-1. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30645725.

Kandavel P, Eder SJ, Adler J; and the ImproveCareNow Network Pediatric IBD Learning Health System. Reduced Systemic Corticosteroid Use among Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease in a Large Learning Health System. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Sep 1;73(3):345-351. doi: 10.1097/MPG.0000000000003182. PMID: 34415262.

Kapoor A, Bhatia V, Sibal A. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Indian Pediatr.* 2016 Nov 15;53(11):993-1002. doi: 10.1007/s13312-016-0975-0. PMID: 27889728.

Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;4(5):341-353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30824404.

Khalilipour BS, Day AS, Kenrick K, Schultz M, Aluzaitė K. Diagnostic Delay in Paediatric Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Investigation. *J Clin Med.* 2022 Jul 18;11(14):4161. doi: 10.3390/jcm11144161. PMID: 35887925; PMCID: PMC9316086.

KHO, Yenny. Prädiktoren für negative Verläufe bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn Evaluation, Initiierung und Follow-up-Daten aus CEDATA-GPGE. 2016.

Kittanakom S, Shajib MS, Garvie K, Turner J, Brooks D, Odeh S, Issenman R, Chetty VT, Macri J, Khan WI. Comparison of Fecal Calprotectin Methods for Predicting Relapse of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:1450970. doi: 10.1155/2017/1450970. Epub 2017 Apr 16. PMID: 28491862; PMCID: PMC5410371.

Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1342-52. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1342. PMID: 15531685.

Klomborg RCW, van der Wal HC, Aardoom MA, Kemos P, Rizopoulos D, Ruemmele FM, Charrout M, Escher HC, Croft NM, de Ridder L; PIBD-SETQuality collaborative group. Improved Clinical Outcomes With Early Anti-Tumour Necrosis Factor Alpha Therapy in Children With Newly Diagnosed Crohn's Disease: Real-world Data from the International Prospective PIBD-SETQuality Inception Cohort

Study. *J Crohns Colitis*. 2024 May 31;18(5):738-750. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad197. PMID: 38011797; PMCID: PMC11140629.

Krahl A. et al. (2021): Positionspapier der GPGE: Off-Label Einsatz von Biologika bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die für Erwachsene mit CED zugelassen sind.

Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, Mondal K, Liu C, Griffiths A, Noe JD, Crandall WV, Snapper S, Rabizadeh S, Rosh JR, Shapiro JM, Guthery S, Mack DR, Kellermayer R, Kappelman MD, Steiner S, Moulton DE, Keljo D, Cohen S, Oliva-Hemker M, Heyman MB, Otley AR, Baker SS, Evans JS, Kirschner BS, Patel AS, Ziring D, Trapnell BC, Sylvester FA, Stephens MC, Baldassano RN, Markowitz JF, Cho J, Xavier RJ, Huttenhower C, Aronow BJ, Gibson G, Hyams JS, Dubinsky MC. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1710-1718. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28259484; PMCID: PMC5719489.

Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J; Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr*. 2007 Nov;151(5):523-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.004. Epub 2007 Aug 24. PMID: 17961699.

Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):467-71. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.029. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424189.

DE LAFFOLIE, Jan. Epidemiologische Forschung und Behandlungsdatenanalyse zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2020, 168. Jg., Nr. 4, S. 298-313.

DE LAFFOLIE, Jan, et al. Grundlagen der Diagnose und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *JuKiP-Ihr Fachmagazin für Gesundheits-und Kinderkrankenpflege*, 2023, 12. Jg., Nr. 06, S. 249-257.

LANGMEAD, Louise; RAMPTON, David S. Complementary medicine. *Inflammatory Bowel Disease*, 2010, S. 693-704.

Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Apr;56(4):449-58. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182841263. PMID: 23287808; PMCID: PMC3609923.

Lauro ML, Burch JM, Grimes CL. The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol.* 2016 Aug;40:97-102. doi: 10.1016/j.cop-bio.2016.02.028. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27035071; PMCID: PMC5820027.

Lee GJ, Kappelman MD, Boyle B, Colletti RB, King E, Pratt JM, Crandall WV. Role of sex in the treatment and clinical outcomes of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Dec;55(6):701-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e318266241b. PMID: 22744192.

Lee WJ, Briars L, Lee TA, Calip GS, Suda KJ, Schumock GT. Top-down Versus Step-up Prescribing Strategies for Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Oct;22(10):2410-7. doi: 10.1097/MIB.0000000000000880. PMID: 27537053.

Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun;17(6):1314-21. doi: 10.1002/ibd.21493. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21560194.

Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory

bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):795-806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239. PMID: 24231644.

Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011 Jun;5(3):222-6. doi: 10.1016/j.crohns.2011.01.006. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21575885.

Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, Cohen S, Peleg S, Shamaly H, On A, Millman P, Abramas L, Ziv-Baran T, Grant S, Abitbol G, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):440-450.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31170412.

Li RJ, Ma L, Kim H, Kim I, Hanes L, Altepeter T, Lee J, Liu J, Zhu H, Wang Y. Model-Informed Approach Supporting Approval of Adalimumab (HUMIRA) in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis from a Regulatory Perspective. *AAPS J.* 2022 Jul 6;24(4):79. doi: 10.1208/s12248-022-00730-0. PMID: 35790574.

IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):1-7. doi: 10.1097/01.mpg.0000163736.30261.82. PMID: 15990620.

Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium; Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015 Sep;47(9):979-986. doi: 10.1038/ng.3359. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26192919; PMCID: PMC4881818.

Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, Polyzou P. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Mar;15(3):375-82. doi: 10.1002/ibd.20777. PMID: 19009634.

Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(1):3-13. doi: 10.1111/apt.13847. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27862107.

MECHIE, N. C., et al. Korrelation der Talspiegelkonzentration von Infliximab mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2018, 56. Jg., Nr. 08, S. KV 064.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22001864.

Moore H, Dubes L, Fusillo S, Baldassano R, Stein R. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults With Pediatric-onset Medically Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Sep 1;73(3):e57-e62. doi: 10.1097/MPG.0000000000003190. PMID: 34091545.

Moses J, Lambert-Jenkins K, Momotaz H, Sattar A, Debanne SM, Splawski J, Sferra TJ. Time to antibody detection and associated factors for presence of anti-drug antibodies in pediatric inflammatory bowel disease patients treated with anti-TNF therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;31(10):1228-1233. doi: 10.1097/MEG.0000000000001538. PMID: 31498282.

Navas-López VM, Pujol Muncunill G, Llerena E, Navalón Rubio M, Gil-Ortega D, Varea-Calderón V, Sierra Salinas C, Martín-de-Carpi J. Efectividad y seguridad en nuestro entorno de adalimumab como tratamiento anti-TNF de primera línea en niños con enfermedad de Crohn [A real-world study focused on the effectiveness and safety of adalimumab as first-line anti-TNF treatment for pediatric

Crohn's disease]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Feb;88(2):89-99. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.01.013. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28434894.

NEUHAUSER, Hannelore, et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013.

Nóbrega VG, Silva INN, Brito BS, Silva J, Silva MCMD, Santana GO. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol*. 2018 Jul-Sep;55(3):290-295. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-73. PMID: 30540094.

Nuti, F., Tringali, G., Miele, E., Martinelli, M., Martelossi, S., Zuin, G., Alvisi, P., Magazzù, G., Romagnoli, V., Guariso, G., Cucchiara, S., Aloï, M.: Aminosalicylates and pediatric UC: use and efficacy at one year from diagnosis, results from the pediatric IBD Italian Registry. *Digestive and Liver Disease*, 2015, 47. Jg., S. e262.

Pascarella F, Martinelli M, Miele E, Del Pezzo M, Roschetto E, Staiano A. Impact of *Clostridium difficile* infection on pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):854-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.039. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19230908.

Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC; German Society of Gastroenterology. Aktualisierte S3-Leitlinie--"Diagnostik und Therapie des colitis" 2014 [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol*. 2014 Dec;52(12):1431-84. German. doi: 10.1055/s-0034-1385199. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25474283.

Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, Gillett PM. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):756-9. doi: 10.1002/ibd.20820. PMID: 19107785.

WITTIG, Regina Sonja. Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. 2018. Doktorarbeit. Imu.

Franca R, Curci D, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 Jul;15(7):527-539. doi: 10.1080/17425255.2019.1630378. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31177858.

Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, Pfefferkorn MD, Kelleher KT, Griffiths AM, Kugathasan S, Keljo D, Oliva-Hemker M, Crandall W, Carvalho RS, Mack DR, Hyams JS. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 Dec;104(12):3042-9. doi: 10.1038/ajg.2009.493. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19724267.

Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Oct;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909831.

Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, Torrente F, Rodrigues A, Davies I, Thomas A, Akobeng AK, Fagbemi A, Hyer W, Spray C, Vaish S, Rogers P, McGrogan P, Heuschkel RB, Ayub N, Fell JM, Afzal NA, Green M, Murphy MS, Rao P, Shah N, Ho GT, Naik S, Wilson DC. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(8):946-53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04603.x. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21342211.

Samaan MA, Pavlidis P, Digby-Bell J, Johnston EL, Dhillon A, Paramsothy R, Akintimehin AO, Medcalf L, Chung-Faye G, DuBois P, Koumoutsos I, Powell N, Anderson SHC, Sanderson J, Hayee BH, Irving PM. Golimumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline*

Gastroenterol. 2018 Jul;9(3):221-231. doi: 10.1136/flgastro-2017-100895. Epub 2017 Oct 11. PMID: 30047549; PMCID: PMC6056089.

SANDBORN, William J., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369. Jg., Nr. 8, S. 711-721.

Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22062358.

Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;11(10):601-10. doi: 10.1038/nrgastro.2014.102. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24957008.

Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003 Nov;88(11):995-1000. doi: 10.1136/adsc.88.11.995. PMID: 14612366; PMCID: PMC1719349.

Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004 Sep;15(5):280-94. doi: 10.1080/09546630410017275. PMID: 15370396.

Schoepfer AM, Bortolotti M, Pittet V, Mottet C, Gonvers JJ, Reich O, Fournier N, Vader JP, Burnand B, Michetti P, Froehlich F. The gap between scientific evidence and clinical practice: 5-aminosalicylates are frequently used for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(8):930-7. doi: 10.1111/apt.12929. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25146487.

Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, Ghosh S, Bhala N. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Mar;49(6):664-680. doi: 10.1111/apt.15097. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30735257.

Singh UP, Singh NP, Murphy EA, Price RL, Fayad R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine*. 2016 Jan;77:44-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.008. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26520877; PMCID: PMC4666758.

Sokollik C, Fournier N, Rizzuti D, Braegger CP, Nydegger A, Schibli S, Spalinger J; Swiss IBD Cohort Study Group. The Use of 5-Aminosalicylic Acid in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Nov/Dec;52(10):e87-e91. doi: 10.1097/MCG.0000000000000864. PMID: 28644308.

Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012 May 24;12:51. doi: 10.1186/1471-230X-12-51. PMID: 22624994; PMCID: PMC3517531.

Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jul;14(7):968-76. doi: 10.1002/ibd.20380. PMID: 18253950.

Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, Haslag S, Roberts CC. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Sep;39(3):265-9. doi: 10.1097/00005176-200409000-00008. PMID: 15319627.

Su, C., Salzberg, B.A., Lewis, J.D., Deren, J.J., Kornbluth, A., Katzka, D.A., Stein, R.B., Adler, D.R., Lichtenstein, Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG, 2002, 97. Jg., Nr. 10, S. 2577-2584.

Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Otley AR, Rosh JR, Carvalho R, Grossman AB, Cabrera J, Pfefferkorn MD, Rick J, Leleiko NS, Hitch MC, Oliva-Hemker M, Saeed SA, Kappelman M, Markowitz J, Keljo DJ; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Retrospective cohort study of methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1341-5. doi: 10.1097/MIB.0000000000000102. PMID: 24983976.

Targan SR. The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999 Feb;5(1):61-3; discussion 66-7. doi: 10.1097/00054725-199902000-00008. PMID: 10028450.

Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):9170-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9170. PMID: 25083091; PMCID: PMC4112868.

Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otle AR, Olson A, Johans J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN; Reach Study Group. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1378-84. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.010. PMID: 19081527.

Torres J, Buche S, Delaporte E, Colombel JF. Skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Apr;19(5):1086-98. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182802c07. PMID: 23474780.

Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(9):1318-30. doi: 10.1093/cid/cit489. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23899685; PMCID: PMC3888230.

Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otle A, López VN, Koletzko S, Baldassano R, Mack D, Hyams J, Griffiths AM. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Feb;64(2):254-260. doi: 10.1097/MPG.0000000000001227. PMID: 27050050.

Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From

the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036. PMID: 30044358.

Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;7(10):1081-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.024. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19577010.

Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;7(10):1081-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.024. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19577010.

Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK; European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):574-88. doi: 10.1038/ajg.2010.481. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21224839.

Ungaro F, Rubbino F, Danese S, D'Alessio S. Actors and Factors in the Resolution of Intestinal Inflammation: Lipid Mediators As a New Approach to Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2017 Oct 23;8:1331. doi: 10.3389/fimmu.2017.01331. PMID: 29109724; PMCID: PMC5660440.

Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparotto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martin de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. Epub ahead of print. PMID: 33026087.

Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):412-424. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw176. PMID: 27683798.

Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):72-82. doi: 10.3238/arztebl.2016.0072. PMID: 26900160; PMCID: PMC4782273.

Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Nov;37(5):609-13. doi: 10.1097/00005176-200311000-00020. PMID: 14581806.

WÖLK, Ellen. STENGEL, Andreas; Psychosomatische Aspekte in der Gastroenterologie. *Gastro-News*, 2020, 7. Jg., Nr. 2, S. 39-43.

Yang HH, Huang Y, Zhou XC, Wang RN. Efficacy and safety of adalimumab in comparison to infliximab for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022 Jun 26;10(18):6091-6104. doi: 10.12998/wjcc.v10.i18.6091. PMID: 35949827; PMCID: PMC9254215.

Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Dec;26(6):349-355. doi: 10.1053/j.semped-surg.2017.10.003. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29126502.

Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K, Mitchell PD, Stern JB, Butler MC, Ashworth L, Hauenstein S, Heiner L, Chuang E, Singh S, Bousvaros A. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):307-14. doi: 10.1097/MIB.0000000000000284. PMID: 25569737; PMCID: PMC5279914.