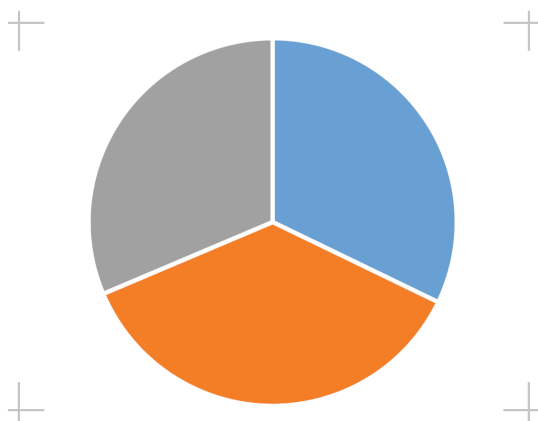


Prädiktoren für negative Verläufe bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn – Evaluation, Initiierung und Follow-up-Daten aus CEDATA-GPGE

YENNY KHO



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2016

© 2016 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Prädiktoren für negative Verläufe bei
pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn –
Evaluation, Initiierung und Follow-up-Daten aus
CEDATA-GPGE**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Yenny Kho

aus Pagaralam (Indonesien)

Gießen, 2016

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Abteilung für Allgemeinpädiatrie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. med. K.-P. Zimmer

Justus-Liebig-Universität-Giessen

Gutachter: Prof. Dr. med. K.P. Zimmer

Gutachter: PD Dr. med. M. Roderfeld

Tag der Disputation: 15. Juli 2016

Genius is divine perseverance.

W. T. Wilson

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 nicht veröffentlichten 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.“

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Hintergrund der Studie	1
1.2. Morbus Crohn	3
1.2.1. Definition	3
1.2.2. Historie	3
1.2.3. Epidemiologie der CED	3
1.2.4. Pathogenese der CED	4
1.2.5. Klinik des MC	6
1.2.6. Krankheitsaktivität	8
1.2.7. Diagnostik	8
1.2.8. Therapie	9
1.3. CEDATA-GPGE	15
1.4. Ziel der Studie	15
1.5. Fragestellung	16
2. Patienten und Methode	17
2.1. Patientenkollektiv	17
2.2. Definition der POPO-Kriterien	17
2.3. Statistik	19
3. Ergebnisse	20
3.1. Patientenkollektiv	20
3.2. POPO-positive Patienten	21
3.3. Zunahme der POPO-positiven Patienten	22
3.4. Vergleich POPO-positiv vs. POPO-negativ	23
3.4.1. Geschlecht	23
3.4.2. Alter	23
3.4.3. Latenzzeit der Diagnose	24
3.4.4. PCDAI-Score	25
3.4.5. Symptome bis zur Diagnosestellung	26
3.5. Therapie initial und im Verlauf	27
3.6. Einfluss der einzelnen Prädiktoren auf das Outcome	28
3.6.1. Harte Kriterien	28
3.6.2. Weiche Kriterien	33
3.7. Profitieren die Patienten mit frühem Einsatz von Immunmodulatoren und TNF-α-Antikörpern im Vergleich zu späterem Einsatz hinsichtlich harter und weicher Outcome-Kriterien?	36

3.7.1. Immunmodulatoren (Azathioprin)	36
3.7.2. TNF- α -Antikörper (Infliximab).....	39
3.8. Profitieren die POPO-positiven Patienten mehr als die POPO-negativen Patienten von frühem Einsatz von Immunmodulatoren und TNF-α-Antikörpern?	41
3.8.1. Immunmodulatoren (Azathioprin)	41
3.8.2. TNF- α -Antikörper (Infliximab).....	42
4. Diskussion	43
4.1. Patientenkollektiv/Methode.....	43
4.2. POPO-positive Patienten.....	43
4.2.1. Persistierend schwere Erkrankung trotz adäquater Therapie (POPO 2)	44
4.2.2. Ausgedehnte Erkrankung (POPO 3)	44
4.2.3. Schwere Wachstumsstörung (POPO 4).....	44
4.2.4. Strikturbildung oder penetrierende Erkrankung (POPO 6)	45
4.2.5. Perianale Erkrankung (POPO 7)	45
4.3. Zunahme der POPO-positiven Patienten.....	46
4.4. Vergleich zwischen POPO-positiven und POPO-negativen Patienten.....	46
4.4.1. Geschlecht	46
4.4.2. Alter.....	46
4.4.3. Latenzzeit der Diagnose	47
4.4.4. PCDAI.....	47
4.4.5. Symptomatik bis zur Diagnosestellung.....	48
4.5. Unterschied bei der Therapie	48
4.6. Einfluss der einzelnen Prädiktoren auf das Outcome	50
4.6.1. Operationsnotwendigkeit	50
4.6.2. Wachstumsstörung.....	50
4.6.3. Entwicklung von Abszessen, Fisteln oder Stenosen.....	51
4.6.4. Einsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin)	51
4.6.5. TNF- α -Antikörper (Infliximab).....	52
4.6.6. Extraintestinale Manifestation (EIM).....	52
4.7. Früheinsatz von Immunmodulatoren und Anti-TNF-α-Antikörpern.....	53
4.7.1. Immunmodulatoren (IM).....	53
4.7.2. TNF- α -Antikörper	54
4.8. Weitere mögliche Prädiktoren	55
5. Zusammenfassung.....	57
6. Summary	58

7. Literaturverzeichnis.....	59
8. Anhang	70
8.1. Abbildungsverzeichnis	70
8.2. Tabellenverzeichnis	71
8.3. PCDAI	73
8.4. Erstmeldebogen der CEDATA-GPGE.....	75
8.5. Verlaufsbogen der CEDATA-GPGE.....	76
8.6. Danksagung	77
8.7. Lebenslauf.....	78

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EEN	Exclusive Enteral Nutrition
EIM	Extraintestinale Manifestation
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IFX	Infliximab
MC	Morbus Crohn
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NSPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NPV	Negative Predictive Value (Negativer Prädiktwert)
PCDAI	Pediatric Crohn`s Disease Activity Index
POPO	Predictor for Poor Outcome
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
PPV	Positive Predictive Value (Positiver Prädiktwert)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TPMT	Thiopurinmethyltransferase

1. Einleitung

1.1. Hintergrund der Studie

Die Inzidenz von Morbus Crohn (MC) ist weltweit in einer Spanne von 2,5 bis 11,4 pro 100.000 Kinder angestiegen. Dieser signifikante Anstieg wurde bei 60% von 139 epidemiologischen Studien aus 32 Ländern von 1950 bis 2009 beobachtet (1). Die Prävalenz wird aktuell auf ca. 58/100.000 geschätzt (2). Diese hat die Bemühungen um neue Erkenntnisse zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Krankheit angeregt. Die Entwicklung einer Methodik, die eine frühzeitige, sichere Diagnose und eine effiziente Therapieplanung ermöglicht, ist ebenfalls von wesentlicher Bedeutung. Die Therapieziele bei pädiatrischen Patienten mit MC unterscheiden sich von denen der erwachsenen Patienten. Bei den pädiatrischen Patienten bestehen die Therapieziele vor allem darin, die Symptome zu beseitigen, Wachstum zu optimieren, die Lebensqualität zu erhöhen sowie die Toxizität der Medikamente zu minimieren (3–5).

Die häufigsten Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) sind die Colitis ulcerosa (CU) und der MC. Unterschiede zwischen den Erkrankungen beziehen sich nicht nur auf die Pathogenese der Erkrankung, die Lokalisation und das Ausbreitungsmuster, sondern auch auf die Therapieansätze.

Es gibt aktuell zwei Therapiestrategien zur Behandlung eines MC. Bei der sogenannten Step-up-Strategie wird die antiinflammatorische Therapie an die Aktivität der Erkrankung sequentiell angepasst. Die Symptome werden mit der angepassten Therapie kontrolliert. Bei der Top-down-Strategie wird eine intensive Therapie (Immunmodulatoren bzw. Biologika) frühzeitig angesetzt, um die Lebensqualität der Patienten vom Beginn der Erkrankung an zu erhalten und jede irreversible Komplikation der Erkrankung zu vermeiden (6). Bei Erwachsenen zeigen sich Vorteile der Top-down gegenüber der Step-up Therapie (3). Die achtwöchige Remissionserhaltungstherapie mit TNF- α -Antikörpern (Infliximab) erwies sich bei erwachsenen MC-Patienten mit Lumenbefall oder Fisteln als kosteneffektiver Therapieansatz (7). Dennoch wird die Top-down-Strategie vor allem bei pädiatrischen Patienten noch nicht akzeptiert, auch wenn einige Studien gezeigt haben, dass der Infliximab-Einsatz bei Kindern effektiver ist als bei Erwachsenen (8, 9).

In den Leitlinien der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) zur Behandlung von MC werden Prädiktoren für negative Verläufe eines MC (POPO= PredictOr for Poor Outcome) angeführt, um als Indikator für den frühzeitigen Einsatz von Immunmodulatoren und Biologika in die klinische Entscheidung einbezogen zu werden (10). Diese Kriterien könnten bei der Selektion der Patienten zur Entscheidung zum Früheinsatz eines Immunmodulators oder eines Biologikums helfen. Negative Prädiktoren bei erwachsenen MC-Patienten sind das Alter < 40 Jahre, ausgedehnte Erkrankungen, perianale Erkrankungen, Rauchen sowie Anwendung von Kortikosteroiden (6).

Bei pädiatrischen MC-Patienten werden von Ruemmele et al. folgende Kriterien genannt (11):

- Tiefe Ulzeration im Kolon bei der Endoskopie (POPO 1)
- Persistierend schwerer Verlauf trotz adäquater Therapieinduktion (POPO 2)
- Ausgedehnter Darmbefall (POPO 3)
- Schwere Wachstumsretardierung (POPO 4)
- Schwere Osteoporose (POPO 5)
- Strikturierende und penetrierende Erkrankungen (POPO 6)
- Perianale Erkrankungen (POPO 7)

Diese negativen Prädiktoren basieren im Wesentlichen auf Expertenmeinungen. Bislang gibt es keine Studien, die die Aussagekraft dieser Kriterien bei Kindern überprüften. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die obengenannten Prädiktoren negativer Verläufe zu überprüfen. Hier werden die Daten in einem großen pädiatrischen Patientenkollektiv mit MC (2.574 Patienten) retrospektiv untersucht.

1.2. Morbus Crohn

1.2.1. Definition

Morbus Crohn ist eine idiopathische CED, die durch eine transmurale Entzündung mit potentiell dem Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes charakterisiert ist. Überwiegend sind jedoch der distale Dünndarm und der proximale Dickdarm betroffen. Eine segmentale Entzündung mit einer Verdickung der Darmwand, Aphten und Ulzerationen sind bei Morbus Crohn typisch. Außerdem besteht eine Tendenz zur Ausbildung von Fisteln und Stenosen.

1.2.2. Historie

Giovanni Battista Morgagni (italienischer Arzt und Pathologe) beschrieb bereits im Jahr 1761 einen Patienten mit einer Darmentzündung. Im Jahre 1806 fanden Combe und Saunders bei der Autopsie eines Patienten, der lebenslang an chronischen Bauchschmerzen gelitten hatte, ein entzündlich verändertes Ileum. 1909 wurden 317 Fälle von CED in einem Londoner Symposium an der Royal Society of Medicine vorgestellt (12, 13). 1932 berichteten Crohn und dessen Mitarbeiter über mehrere Patienten mit subakuter Entzündung, die sich hauptsächlich auf das terminale Ileum beschränkte (14). In den folgenden Jahren belegten Lockhardt und Morson, dass es einen Morbus Crohn des Dickdarms gibt (15). Es wurde bald klar, dass es sich nicht nur um eine Entzündung des terminalen Ileums handelte, sodass der Begriff „terminal ileitis“ fallengelassen und durch die Bezeichnung Morbus Crohn ersetzt wurde (16).

1.2.3. Epidemiologie der CED

Inzidenz und Prävalenz der CED haben in den vergangenen zwei Jahrzehnten sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen deutlich zugenommen (16). Dieses Phänomen wird nicht nur in den Industrie-, sondern auch in den Schwellenländern beobachtet (17). Die Inzidenz des Morbus Crohns wird weltweit von 5 bis 11,4 pro 100.000 Kinder angegeben (1, 18). Die Prävalenz wird aktuell auf ca. 58/100.000 geschätzt (2). Die klinische Manifestation der CED erfolgt bei bis zu 30% aller Patienten mit CED bereits vor dem 18. Lebensjahr. Das Alter bei der Manifestation pädiatrischer Patienten wird zunehmend

jünger (19). Heyman und Kollegen berichten, dass etwa 60% der CED-Patienten bis zum zwölften Lebensjahr erkranken und 9% bereits vor dem fünften. Eine positive Familienanamnese für CED besteht bei 10-30% der Patienten (20). Bezogen auf 13,4 Millionen in Deutschland lebende Kinder und Jugendliche (Statistisches Bundesamt, 2011) errechnet sich eine Neuerkrankungsrate an CED von 800–1.470 pädiatrischen Patienten pro Jahr (21).

1.2.4. Pathogenese der CED

Die Ätiologie der CED wird weiterhin diskutiert. In der Pathogenese spielen genetische Faktoren, die Umwelt sowie auch Immunprozesse eine wichtige Rolle.

1.2.4.1. Genetik

In vielen epidemiologischen Studien wurde bestätigt, dass das Risiko, an einer CED zu erkranken, innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen unterschiedlich groß ist. Verwandte ersten Grades eines CED-Patienten haben ein etwa 10 bis 35-fach höheres Erkrankungsrisiko als die Normalbevölkerung. Monozygote Zwillinge erkranken mit einer Konkordanz von 60% häufiger an Morbus Crohn (22, 23) .

In molekulargenetischen Analysen an CED-Familien konnten bisher mindestens 7 Kandidatengene (*IBDI*- inflammatory bowel disease 1–7) identifiziert werden (22). Diese können bei der Entstehung einer CED eine Rolle spielen, da diese zahlreiche immunologisch aktive Produkte kodieren. So konnte auf dem Chromosom 16 der Genlocus *IBDI* erkannt werden, der mit der Häufung von Morbus Crohn assoziiert ist. Personen, die ein Risikoallel tragen, haben hierbei ein ca. 2 bis 4-fach erhöhtes Risiko, einen MC zu entwickeln. Für Personen, die zwei Risikoallele tragen, steigt dieses Risiko auf das 20 bis 40-Fache an. Das Gen kodiert das NOD2 (nucleotide oligodimerisation domain 2)-Protein. Dieses Protein wird hauptsächlich in Makrophagen exprimiert und scheint als Teil des angeborenen Immunsystems primär der antimikrobiellen Immunität zu dienen. Durch einen Funktionsverlust von NOD2 wird die physiologische Hyporeaktivität des Immunsystems nicht ausgebildet, oder es unterbleibt die frühzeitige Elimination eines Pathogens. Beides hat eine verstärkte Aktivierung des intestinalen Immunsystems zur Folge (24).

Weitere Suszeptibilitätsregionen, die mit dem Auftreten einer CED assoziiert sind, wurden auf Chromosom 12 (*IBD2*) (24, 25), Chromosom 6 (*IBD3*) (26), Chromosom 7 und 3 (27) gefunden.

Trotz gut belegter genetischer Prädispositionen müssen weitere Komponenten bestehen, die zum Auslösen des MC beitragen. So entwickeln sich CED wahrscheinlich bei Patienten mit einer genetischen Suszeptibilität, die bestimmten Umweltfaktoren ausgesetzt sind, wobei hier bakterielle Antigene eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen (28).

1.2.4.2. Umweltfaktoren

CED manifestiert sich unter dem Einfluss von Umweltfaktoren. So beeinflusst das Rauchen die Entstehung und den Verlauf eines MC negativ (29). Eine frühe Appendektomie scheint hingegen das Risiko zur Entwicklung eines MC zu vermindern (30). Die Rolle der Ernährung bei der Entstehung einer CED wurde intensiv erforscht. In einer aktuellen Übersicht wird berichtet, dass hohe Gesamtfett-, Omega-6-Fettsäure- und Fleischanteile in der Ernährung mit erhöhtem Risiko einer CED assoziiert sind, während hohe Gemüse- und Obstanteile das Risiko senken (31). Eine Metaanalyse über die Rolle der Muttermilch bei der Entwicklung einer CED konnte einen protektiven Effekt der Muttermilch bestätigen (32).

1.2.4.3. Immunantwort und Entzündungsprozess

Die Entstehung einer CED basiert auf einer inadäquaten Immunreaktion. Sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren beeinflussen die Entwicklung der inadäquaten Aktivierung des intestinalen Immunsystems. Im Tiermodell wurde beobachtet, dass es nur beim Vorliegen einer intestinalen Mikrobiota zu einer spontanen Kolitis kommt. Bei CED-Patienten zeigte sich eine vermehrte Adhärenz von Bakterien an die Kolonschleimhaut. Die intrazelluläre Keimzahl in den Enterozyten ist bei diesen Patienten erhöht (16). Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Entzündungsmediatoren sind für die Entstehung einer CED verantwortlich. Beim MC dominiert unter den CD4⁺-Lymphozyten der Th1-Phänotyp. Th1-Zytokine aktivieren Makrophagen, welche Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) exprimieren und die Th1-Antwort

weiter stimulieren. Diese gestörte T-Zellreaktion verursacht eine Aktivierung spezifischer Entzündungskaskaden (28).

1.2.5. Klinik des MC

1.2.5.1. Symptome

Bei der Erstdiagnose des MC kann das Krankheitsbild abhängig vom Befallsmuster und Ausmaß des Befalls stark variieren. Alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes können befallen sein. Charakteristisch ist dabei die diskontinuierliche Entzündung. Die Diagnosestellung basiert auf klinischer Präsentation, körperlicher Untersuchung, endoskopischen sowie histologischen Befunden und dem Ergebnis der radiologischen Dünndarmdiagnostik.

Die Patienten stellen sich bei der Erstmanifestation meistens mit Bauchschmerzen und Durchfall (70-90%) vor. Die Häufigkeit weiterer Symptome wird in der Tabelle 1 aufgeführt.

Symptome	< 10 Jahre (%)	>10 Jahre (%)
Bauchschmerzen	77,3	77,9
Durchfall	65,9	67,8
Blut im Stuhl	47,0	33,3
Gewichtsstillstand	46,2	64,3
Wachstumsstörung	10,6	11,8
Fieber	22,7	16,1
Anämie	24,2	27,7
Leistungsknick	31,1	44,6
Appetitlosigkeit	25,8	22,9
Extraintestinale Manifestation (Auge, Haut, Leber, Gelenke)	12,9	12,0

Tabelle 1: Symptome des MC bei Erstmanifestation (Buderus et al. 2015b) (21)

1.2.5.2. Erkrankungsphänotyp nach der Paris-Klassifikation

Der Phänotyp des MC im Kindesalter wird nach der sog. Paris-Klassifikation definiert. Es handelt sich dabei um eine Modifikation der Montreal-Klassifikation für pädiatrische Patienten (33).

Alter bei Manifestation	
A1 a	0 – < 17 Jahre
A1 b	10 – < 17 Jahre
A2	17 – 40 Jahre
A3	>40 Jahre
Lokalisation	
L1	Distales Drittel des Ileums
L2	Kolon
L3	Ileum und Kolon
L4 a	Oberer Magendarmtrakt proximal des Treit'schen Bandes
L4 b	Oberer Magendarmtrakt distal des Treit'schen Bandes und proximal des 1/3 distalen Ileums
Eigenschaft	
B1	Ohne Strikturbildung, ohne Penetration
B2	Strikturbildung
B3	Penetration
B2 B3	Strikturbildung und Penetration
P	Perianale Erkrankung
Wachstum	
G0	Ohne Zeichen von Wachstumsretardierung
G1	Mit Wachstumsretardierung

Tabelle 2: Paris-Klassifikation des Morbus Crohn (Levine et al. 2011) (33)

Bei fast zwei Drittel der pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn waren Ileum und Kolon betroffen (L3), während nur 13,3 % einen begrenzten Ileozökal-Befall aufwiesen. Etwa die Hälfte hatten Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt, 7,2 % auch im Verlauf des Dünndarms (L4a + b). Eine penetrierende Erkrankung mit Fistelbildung (B3) oder ein stenosierendes Krankheitsverhalten (B2) fanden sich bei 2,1 % bzw. 2,8 % der

Patienten, die übrigen 95,1 % hatten einen rein luminalen Befall. Perianale Veränderungen mit tiefen Fissuren, Fisteln oder Abszessen waren bei 11,5 % dokumentiert (21).

1.2.6. Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität von Morbus Crohn wird anhand des PCDAI-Scores (siehe Anhang) folgendermaßen eingeteilt:

- Inaktiv (Remission): Index von ≤ 10 Punkten
- Milde Aktivität: Index von 10–30 Punkten
- Moderate bis schwere Aktivität: Index von 30–100 Punkten

1.2.7. Diagnostik

Die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen bei pädiatrischen MC-Patienten 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 (34).

Bei der Anamnese soll nach den typischen Symptomen gefragt werden. Wenn folgende Symptome über einen Zeitraum von ≥ 4 Wochen bestehen bzw. 2 oder mehr Episoden innerhalb von 6 Monaten auftreten: Bauchschmerzen, Durchfall, rektaler Blutabgang, Gewichtsverlust, muss immer eine CED vermutet und ausgeschlossen werden.

Auch bei der körperlichen Untersuchung wird auf Hinweise der Erkrankung geachtet. Wichtig sind dabei die Inspektion der Haut, der Mund-, Anogenitalregion und Gelenken sowie die Palpation abdomineller Resistenzen und die Bestimmung des Pubertätsstadiums der Kinder. Aus dem Vorsorgeuntersuchungsheft sollte ebenfalls der Wachstumsverlauf evaluiert werden.

In der Labordiagnostik zeigen sich in der Regel im Blut erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP, BSG). Die Bestimmung von Entzündungsparametern im Stuhl (Lactoferrin, Calprotectin) können bei bereits diagnostizierten Patienten als Verlaufparameter benutzt werden, wegen der geringen Spezifität jedoch nicht als Screeningparameter.

Eine Anämie ist meist Folge eines Eisenmangels, hervorgerufen durch einen chronischen Blutverlust über den Darm. Ebenfalls könnte durch Inflammation im Ileum und einem dadurch verursachten Vitamin B12- Mangel eine makrozytäre Anämie entstehen.

Bei 50% der Patienten treten zudem Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) auf. Die serologische Bestimmung kann bei der Differenzierung zu einer Colitis ulcerosa (70% perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper [p-ANCA] positiv) helfen.

In der Sonographie finden sich häufig eine Verdickung sowie eine Hyperperfusion von terminalem Ileum und linksseitigem Kolon. Die MRT-Untersuchung mit oder ohne Kontrastmittel zur Darstellung des Dünndarmbefalls gewinnt im Vergleich zur konventionellen Magen-Darm-Passage wegen höherer Spezifität und Sensitivität sowie fehlender Strahlenbelastung zunehmend an Bedeutung.

Letztendlich sind zur Sicherung der Diagnose die makroskopische Beurteilung der Schleimhaut mittels Endoskopie sowie die dadurch gewonnenen Schleimhautbiopsien und deren histologische Begutachtung notwendig. Makroskopisch sind Aphten, Ulzeration, Pflastersteinrelief sowie Strikturen typisch für MC. Die Entnahme mehrerer Biopsien aus mehreren Darmabschnitten ist essentiell. Bei Verdacht auf MC ist die endoskopische Beurteilung des terminalen Ileums mit Biopsie-Entnahme notwendig, da bei bis zu 9% der Kinder mit MC eine isolierte MC-Ileitis bei makroskopisch normalem Dickdarm beobachtet wird. Der Nachweis epitheloider Granulome ist ein charakteristischer Befund des MC. Diese Granulome können jedoch nur in etwa der Hälfte aller Fälle festgestellt werden (35).

1.2.8. Therapie

Die MC-Patienten im Kindesalter präsentieren häufig ein komplexeres Bild der Erkrankung im Vergleich zu den Erwachsenen (21). Dazu kommen noch die möglichen Nebenwirkungen der Therapie auf das Wachstum sowie Pubertätsentwicklung und die psychosoziale Entwicklung der Kinder. 2014 wurden die Leitlinien für das Therapiemanagement eines MC im Kindesalter durch ECCO/ESPGHAN publiziert (10).

1.2.8.1. Ernährungstherapie

Eine ausschließliche Ernährungstherapie (EEN= Exclusive Enteral Nutrition) ist für die Remissionsinduktion bei Kindern mit einem aktiven Lumenbefall als First-line-Therapie empfohlen (36). Bei pädiatrischen MC-Patienten zeigt sich eine Remissionsrate von bis zu 85% bei neu diagnostizierten Patienten (37).

Eine partielle Ernährungstherapie zur Remissionsinduktion ist nicht geeignet. Die enterale Spezialnahrung wurde initial eingesetzt, um die Malnutrition zu behandeln. Dabei wurde jedoch beobachtet, dass sie bei Patienten mit Morbus Crohn eine Remission induzieren kann. Zahlreiche Studien zeigen die Effektivität der enteralen Ernährung. Der Wirkmechanismus der Ernährungstherapie bleibt unklar. Mehrere Hypothesen werden diskutiert: die sogenannte „Darmruhigstellung“, eine verbesserte nutritive Versorgung oder die Reduktion der intestinalen Antigenexposition. EEN wird zur Remissionsinduktion über 6 Wochen durchgeführt, woraufhin die schrittweise Einführung weiterer Nährstoffe erfolgt. Der Nachteil der EEN ist die niedrige Akzeptanz und die daraus resultierenden mangelhaften Compliance. Mehr als 20% der Patienten brechen wegen Intoleranzen oder Aversion die EEN-Therapie ab (38). Es gibt wenige Daten über die Kombination der EEN mit Medikamenten zur Remissionsinduktion. In einigen Studien wurde beobachtet, dass Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität von der EEN zusammen mit einem Früheinsatz von Immunmodulatoren profitieren (39). Bei dem 2. Versuch der Remissionsinduktion durch EEN ist die Erfolgsquote jedoch deutlich geringer (40).

1.2.8.2. Kortikosteroide

Kortikosteroide weisen mehrere antiinflammatorische Effekte auf, z.B. die Inhibition von Proliferation und Rekrutment von Monozyten, Makrophagen sowie Lymphozyten, Inhibition der Migration von Neutrophilen und die Unterdrückung der Produktion von den Entzündungsmediatoren inkl. Prostaglandinen, Cytokinen, Leukotriene und NF- κ B (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) (41).

Kortikosteroide sind die am häufigsten primär eingesetzten Medikamente bei MC. Bei Erwachsenen konnte in mehreren Studien eine Remissionsrate von 85% nachgewiesen werden (10). Nach der ECCO/ESPGHAN-Leitlinie wird die orale Steroidtherapie zur Remissionsinduktion bei Patienten mit einer moderaten bis schweren intestinalen Entzündung empfohlen, falls EEN nicht möglich ist. Bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankung kann Budesonid als Alternative zu systemischen Kortikosteroiden verabreicht werden. Kortikosteroide sollen jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen nicht als Dauertherapie angesetzt werden (6, 42).

In der folgenden Tabelle werden die möglichen Nebenwirkungen der Kortisontherapie zusammengefasst:

Organsystem	Nebenwirkung
Stoffwechsel	Hyperglykämie Hyperlipidämie, Fettumverteilung Übergewicht/Adipositas
Bewegungsapparat	Myopathie, Muskelatrophie Osteopathie, Wachstumsstörung
Elektrolyte	Hypokalcämie Hypernatriämie Hypertonie Hypokaliämie
Hämatologie	Erhöhte Thromboseneigung
Immunsystem Entzündung	Erhöhte Infektneigung Infektionsverschleierung Wundheilungsstörung
Haut	Atrophie Striae
Magen/Darm	Ulkusneigung
Auge	Katarakt Glaukom
ZNS	Depressive Verstimmungen
Kreislauf	Arterielle Hypertonie

Tabelle 3: Übersicht Glukokortikoidnebenwirkungen (Karow und Lang-Roth 2005) (43)

1.2.8.3. Antibiotische Therapie

Es gibt nur wenige Daten hinsichtlich des therapeutischen Einsatzes von Antibiotika beim MC. Die Induktion einer Remission mit Antibiotika wurde nicht nachgewiesen. Nach der ECCO/ESPGHAN-Leitlinie werden Antibiotika wie Metronidazol oder Ciprofloxacin zur Behandlung von MC mit perianaler Fistelung (EL3 Paris-Klassifikation) empfohlen (44). Bei perianalen Erkrankungen spricht die antibiotische Therapie in der Regel gut an (45).

1.2.8.4. Thiopurine

Azathioprin ist ein imidazol-substituiertes 6-Mercaptopurin (6MP) und wirkt als Purinanalogon zytostatisch. Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin korreliert mit der intrazellulären Synthese von Thioguaninnukleotiden. Azathioprin und der aktive Wirkstoff 6MP haben vor allem ihre Indikation bei steroidabhängigen oder –resistenten Patienten und sind als eine Option zur Erhaltung der steroidfreien Remission beim Risiko des Vorliegens einer schweren Erkrankung (EL2 Paris-Klassifikation) empfohlen (6). Zur Remissionsinduktion sind Thiopurine jedoch nicht geeignet. Die maximale Wirkung der Thiopurine wird erst nach 8 bis 14 Wochen erreicht. Unerwünschte Wirkungen wurden bei etwa 14-46% der Patienten beobachtet (10). Dabei werden Pankreatitis (4%), Transaminasenerhöhung (15%), vorübergehende Leukopenie (10%), gastrointestinale Beschwerden (5-8%), Fieber, grippeähnliche Erkrankung sowie Myalgien und Athralgien (ca. 9%) beschrieben (6, 46).

Etwa 0,1% der Patienten haben eine verminderte Aktivität der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) und deshalb ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer toxischen Nebenwirkung von Azathioprin. Bei den Betroffenen kann es zu einer lebensbedrohlichen Suppression des Knochenmarks kommen (47). Laut NSPGHAN sollte wenn möglich vor dem Therapiebeginn eine Enzymaktivitätsbestimmung erfolgen (48). In zwei CED-Studien konnte die Kosteneffektivität der TPMT-Aktivitätsbestimmung gezeigt werden (49, 50).

1.2.8.5. Methotrexate

Methotrexate (MTX) können bei Kindern mit schwerer Erkrankung (EL4 Paris-Klassifikation) primär zur Remissionserhaltung oder bei Versagen der Thiopurintherapie angesetzt werden (6). In sieben pädiatrischen retrospektiven Studien wurde eine Effektivität von MTX bei 50-80% der Kinder, die nicht von Thiopurinen profitieren oder eine entsprechende Intoleranz zeigen, berichtet (51–54). MTX wird entweder intramuskulär oder subkutan verabreicht, wobei die subkutane Gabe bei gleicher Effektivität eine höhere Therapieadhärenz zeigt (55). MTX ist ein immunsuppressives Medikament und wirkt als Folsäureantagonist. Die Substitution von Folsäure während der MTX-Therapie führt zu einer besseren Verträglichkeit. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der MTX-Therapie sind Nausea, Anorexie und Kopfschmerzen. Eine interstitielle Pneumonie, eine Knochenmarksdepression und eine dosisabhängige Hepatotoxizität sind ebenfalls beschrieben (56).

1.2.8.6. Biologika

TNF- α ist ein proinflammatorisch wirkendes Zytokin, dem eine wichtige Rolle in der Pathogenese des MC zukommt. TNF- α -exprimierende Zellen konnten in der Darmmukosa betroffener Patienten nachgewiesen werden. Ein chimärer, monoklonaler Anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab®=IFX) blockiert die TNF- α -Aktivität und modifiziert so die Krankheitsaktivität. Die Anti-TNF- α -Therapie wird nach der ECCO/ESPGHAN-Leitlinie sowohl zur Remissionsinduktion als auch zu deren Erhaltung bei Kindern mit CED trotz adäquater Initialtherapie mit Immunmodulatoren empfohlen. Mehrere Studien bestätigen die Effektivität von Infliximab zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei pädiatrischen MC-Patienten. In der randomisierten REACH-Studie bekamen Kinder von 6 bis 17 Jahren mit aktivem MC nach initialer Therapie mit Kortikosteroiden und Immunmodulatortherapie Infliximab in den Wochen null, zwei und sechs. 88% der Patienten (n=112) zeigte ein Therapieansprechen und 59% war in klinischer Remission in der 10. Woche nach der Infliximab-Erstinfusion (57). Eine polnische Studie zeigt eine komplette Mukosaheilung bereits bei 23% von 66 Kindern 10 Wochen nach Therapiebeginn (58).

Ebenfalls sollte eine Anti-TNF-Therapie bei Patienten mit Kortikosteroidabhängigkeit eingesetzt werden. Mehrere pädiatrische Studien haben einen stark kortikoidsparenden Effekt von IFX gezeigt (8). Durch die Mukosaheilung konnten ein Aufholwachstum sowie eine Besserung der Knochendichte unter IFX-Therapie beobachtet werden (8, 11). Antikörper gegen IFX können zu einer akuten Infusionsreaktion (AIR), verspäteten Hypersensibilität, sowie einem erniedrigten Medikamentenspiegel führen. In mehreren pädiatrischen CED-Studien wurden schwere Infektionen wie Sepsis, Meningitis, Pneumonie, Herpes zoster, Varizelleninfektion sowie opportunistische Pilzinfektion bei 49 von 1483 Patienten (3,3%) unter IFX-Therapien beobachtet (59). Chronische Infektionen wie Hepatitis B und C oder Tuberkulose stellen aufgrund des Risikos schwerer Reaktivierung eine Kontraindikation dar und müssen daher vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

1.2.8.7. Chirurgische Therapie

Bei den Patienten mit lokalisiertem Befall (L1 nach Paris-Klassifikation) und Therapieresistenz gegenüber konservativen Therapien, vor allem bei Wachstumsstörung, wird eine elektive Darmresektion empfohlen (60, 61).

In einer multizentrischen Studie aus Tschechien wurde das Langzeit-Outcome nach elektiver Ileoazkalresektion bei Kindern mit aktivem MC untersucht. Die mittlere Remissionszeit nach der Operation betrug 20 Monate (3 bis 95 Monate). Insgesamt befanden sich 79,4% der Patienten ein Jahr nach der Operation noch in der Remissionsphase. Die Körpergröße entwickelte sich postoperativ signifikant bei Patienten, die jünger als 16 Jahre alt waren (62).

Eine chirurgische Therapie ist zusätzlich bei Komplikationen wie Fisteln, Abszessen oder Strikturen oder beim Auftreten von Neoplasien indiziert. Die postoperative Komplikationsrate (Infektion, Anastomoseinsuffizienz, Blutung) beträgt etwa 22% (63).

1.3. CEDATA-GPGE

Das CED-Register CEDATA-GPGE wurde 2004 gegründet. Hier werden CED-Neuerkrankungen im Kindesalter, klinische Befunde und Laborwerte erfasst. Mittlerweile sind knapp 4339 Patienten registriert, die von 82 deutschen und österreichischen Pädiatern gemeldet wurden. Die Meldung erfolgte von 2004 bis Juli 2010 postalisch mit zentraler Dateneingabe. Zwischen 7/2010 und 7/2013 sollten aus logistischen und finanziellen Gründen keine neuen Patienten mehr in das Register aufgenommen werden. Trotzdem wurden in dieser Zeit mehrere Patienten angemeldet. Seit 8/2013 erfolgt die Meldung online auf einer internetbasierten Plattform (76).

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe zweier Bögen, dem Erstmeldebogen und dem Verlaufsbogen (Anhang 2, Anhang 3). Der Erstmeldebogen wird bei Aufnahme in das Register ausgefüllt und erfasst die initiale Symptomatik, die Zeit zwischen ersten Symptomen bis zur Diagnose und die Familienanamnese bezüglich CED. Der Verlaufsbogen sollte bei jeder Vorstellung ausgefüllt werden, mindestens aber zweimal pro Jahr. Er beinhaltet klinische und paraklinische Daten, sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen (76).

1.4. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung der von den ECCO/ESPGHAN genannten Prädiktoren bei pädiatrischen MC-Patienten und deren Assoziation mit den negativen Verläufen und den therapeutischen Maßnahmen.

1.5. Fragestellung

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

- Wie häufig sind die Predictors of Poor Outcome (POPO-Kriterien) bei CEDATA-GPGE Patienten erfüllt?
- Wie viele POPO-Kriterien werden erfüllt?
- Gibt es Veränderungen über einen Zeitraum hinweg? Nimmt die Zahl der POPO-positiven Patienten zu?
- Unterscheidet sich diese Patientengruppe hinsichtlich Anamnese, diagnostischer Latenz und initialer Präsentation von anderen Patienten?
- Welche Behandlung erhielten die Patienten initial? Wie war der weitere Verlauf?
- Wie variieren Behandlung und Verlauf über die Zeitachse des Registers (2004-2014)?
- Welcher der Prädiktoren hat die höchsten prädiktiven Werte für einen negativen Verlauf hinsichtlich harter Kriterien (Operation, Wachstumsverzögerung im Verlauf, Auftreten von Komplikationen oder Fisteln, Remission, steroidfreie Remission >1 Jahr) oder weicher Kriterien (Einsatz Immunmodulatoren, TNF- α -AK, Auftreten von EIM)?
- Profitieren die Patienten mit frühem Einsatz (< 3 Mo.) von TNF- α -Antikörpern und Immunmodulatoren im Vergleich zu späterem Einsatz hinsichtlich oben genannter harter und weicher Outcome-Kriterien?

2. Patienten und Methode

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 978 MC-Patienten herangezogen, die zwischen 2004 bis 2015 bei CEDATA-GPGE gemeldet wurden. Von 2.574 Gesamtpatienten werden 1.596 Patienten ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren dabei:

- Anmeldung beim Register mehr als 3 Monate nach der Diagnosestellung
- 1. Dokumentation mehr als 3 Monate nach der Erstmeldung in das Register
- Patienten, für die nur ein Erstmeldebogen abgegeben wurde, ohne weitere Dokumentationsbögen.

2.2. Definition der POPO-Kriterien

Bei pädiatrischen MC-Patienten werden von Ruummele et al. in der Leitlinie zur Behandlung von MC im Kindesalter sieben Kriterien als Prädiktoren für negative Verläufe genannt (10). In der vorliegenden Arbeit konnten aus den Registerdaten das erste Kriterium (tiefe Ulzeration im Kolon bei der Endoskopie) und das fünfte Kriterium (schwere Osteoporose) nicht untersucht werden, da diese Kriterien in den Fragebögen des Registers nicht erfasst werden.

Die restlichen Kriterien werden so definiert:

- POPO 2: Patienten, die im ersten und zweiten Verlaufsbogen laut ärztlicher Gesamtbeurteilung nicht in Remission sind (Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Fragebogen nicht größer als 3 Monate)
- POPO 3: Patienten, denen bei der Erstdiagnose nach Paris-Klassifikation für MC mindestens eine L3 entspricht.
- POPO4: Patienten, die bei der Diagnosestellung kleiner als $P < -2,5$ SDS nach Prader sind.
- POPO 5: Patienten, bei denen bei der Diagnosestellung eine Fistel oder eine Striktur festgestellt wurde.
- POPO 6: Patienten, bei denen bei der Diagnosestellung eine perianale Erkrankung festgestellt wurde.

Zunächst wurden die Patienten in zwei Gruppen klassifiziert: POPO-positiv, wenn sie mindestens ein POPO-Kriterium erfüllten oder POPO-negativ, wenn sie kein einziges

Kriterium erfüllten. Zwischen den beiden Gruppen wurden die Patientencharakteristika, Symptome und Therapien verglichen. Danach wurde für jedes Kriterium die Patientenzahl berechnet. Für jeden Prädiktor wurden jeweils die Sensitivität, die Spezifität, der positive Prädiktivwert (PPV) sowie der negative Prädiktivwert (NPV) für die negativen Verläufe berechnet. Die negativen Verläufe wurden in harte und weiche Kriterien eingeteilt. Als harte Kriterien wurden Operationen, Wachstumsstörung oder Auftreten von Fisteln, Abszessen oder Stenosen und die Remission über 1 Jahr analysiert, als weiche Kriterien wurden nach Einsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin), der Einsatz von TNF- α -AK (Infliximab) sowie das Auftreten von EIM untersucht. Des Weiteren wurde anhand der oben genannten Kriterien für negative Verläufe analysiert, ob die Patienten von dem Früheinsatz von Immunmodulatoren und TNF- α -Antikörpern profitieren. Dabei wurde zusätzlich zwischen POPO-positiven und POPO-negativen Patienten differenziert.

2.3. Statistik

Zur Analyse wurde das SAS-Statistik-Programm Version 9.4 (SAS-Institute©, North Carolina) genutzt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Variablen, wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung von Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Symptome, PCDAI-Score sowie Latenzzeit der Diagnose.

Der Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test wurden genutzt, um die POPO-positiven und die POPO-negativen Patienten zu vergleichen. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ für alle statistischen Tests angesehen.

Für die einzelnen Prädiktoren werden jeweils die Sensitivität, die Spezifität, der positive Prädiktivwert (PPV) sowie der negative Prädiktivwert (NPV) für die negativen Verläufe berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

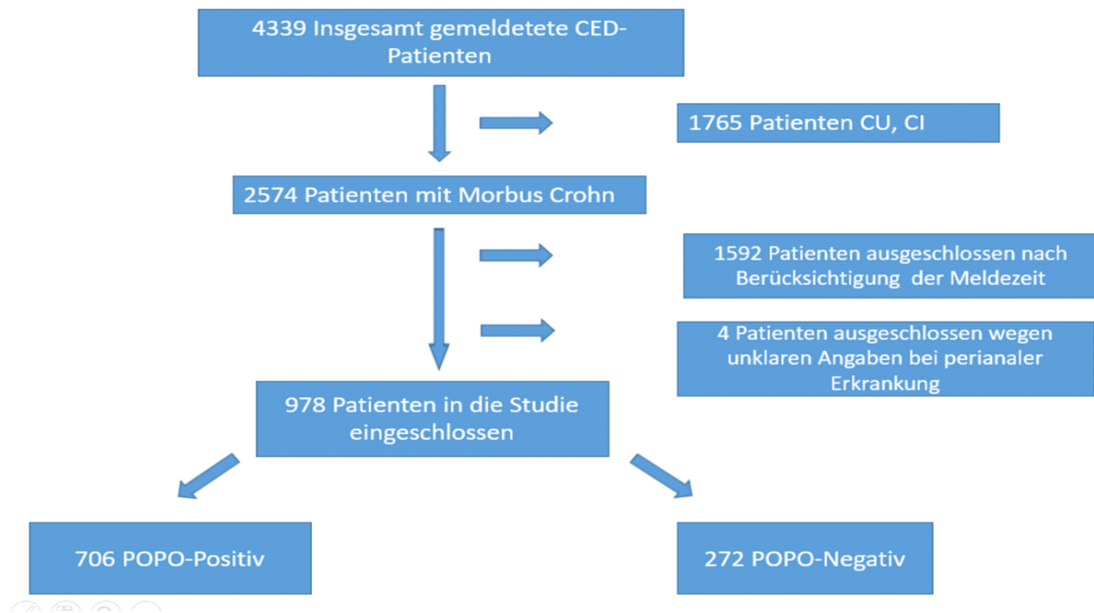


Abbildung 1: Gesamtpatientenkollektiv in der Studie

Von 2003 bis 2015 wurden insgesamt 4.339 Patienten mit einer neuen CED angemeldet. Von insgesamt 2.574 Patienten wurden 1.574 Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Diagnosestellung in das Register aufgenommen und innerhalb von 90 Tagen nach der Erstmeldung zur Erstdokumentation gemeldet wurden, in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Vier Patienten mussten wegen unklarer Angaben bezüglich der perianalen Erkrankungen ausgeschlossen werden.

3.2. POPO-positive Patienten

Insgesamt 706 von 978 (72,2%) Patienten haben mindestens ein POPO-Kriterium erfüllt. Diese Patienten werden als POPO-positive Gruppe bezeichnet.

336 (34,3%) Patienten hatten eine persistierend schwere Erkrankung trotz adäquater Therapieinduktion. 522 (53,4%) Patienten zeigten mindestens eine L3-Erkrankung nach Paris-Klassifikation. 15 (1,5%) Patienten hatten eine schwere Wachstumsretardierung ($< \text{SDS } -2,5$). Bei 29 (3,0%) Patienten wurde eine strikturierende oder penetrierende Erkrankung beobachtet. 92 (9,4%) Patienten hatten eine perianale Erkrankung.

Die POPO 1- und 5-Kriterien konnten aus den Registerdaten nicht ausgewertet werden, da in den Datenerhebungsbögen nach Osteoporose nicht explizit gefragt wird.

Von 706 hatten 456 (64,6%) Patienten nur ein Kriterium, 216 (30,6%) zwei Kriterien und 30 (4,2%) drei Kriterien erfüllt. 4 Patienten wiesen 4 Kriterien auf.

	Kriterien	
POPO 2	Persistierend schwere Erkrankung trotz adäquater Therapieinduktion	336 (34,3%)
POPO 3	Ausgedehnte Erkrankung (mind. L3 nach Paris-Klassifikation)	522 (53,4%)
POPO 4	Schwere Wachstumsretardierung ($< \text{SDS } -2,5$)	15 (1,5%)
POPO 6	Strikturierende oder penetrierende Erkrankung	29 (3,0%)
POPO 7	Perianale Erkrankung	92 (9,4%)

Tabelle 4: Einzelne POPO-Kriterien

3.3. Zunahme der POPO-positiven Patienten

Die Anzahl der als POPO-positiv identifizierten Patienten wird in der Tabelle 5 dargestellt. Von 2003 bis 2013 zeigte sich keine Zunahme der POPO-positiven Patienten.

Jahr der Diagnosestellung	Zahl der POPO-Patienten	Gesamtzahl der Patienten	Angaben in Prozent
2003	0	1	0
2004	66	85	77,6
2005	97	131	74,0
2006	122	170	71,8
2007	84	113	74,3
2008	93	131	71,2
2009	101	138	73,2
2010	62	85	72,9
2011	16	22	72,7
2012	16	22	72,7
2013	32	43	74,4
2014	14	29	48,3
2015	3	8	37,5

Tabelle 5: Anteil der POPO-positiven Patienten im Verlauf

Zwischen 7/2010 und 7/2013 sollten aus logistischen und finanziellen Gründen keine neuen Patienten mehr in das Register aufgenommen werden. Während dieser Zeit wurden trotzdem mehrere neue Patienten angemeldet. Seit 2013 ist das Anmeldungssystem auf online-tool umgestellt. Der Anteil der POPO-positiven Patienten ist 2014 und 2015 im Vergleich zu den vorherigen Jahren niedriger.

3.4. Vergleich POPO-positiv vs. POPO-negativ

Die folgenden Tabellen zeigen die Unterschiede der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Unterschiede in der Latenzzeit der Diagnosestellung, Anamnese und Symptome zwischen POPO-positiven und –negativen Patienten.

3.4.1. Geschlecht

Sowohl bei den POPO-positiven als auch den POPO-negativen Patienten erkrankten mehr Jungen als Mädchen: der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Chi-Square-Score = 2,986; $p = 0,08$; Tab. 6).

	POPO-positiv	POPO-negativ
Männlich	427 (60,5%)	148 (54,4%)
Weiblich	279 (39,5%)	124 (45,6%)

Tabelle 6: Geschlecht des Patientenkollektivs

3.4.2. Alter

Das Alter bei der Diagnose ist nicht normal verteilt. Insgesamt sind die POPO-positiven Patienten bei der Diagnose signifikant jünger als die POPO-negative Gruppe ($p < 0,01$; Tab. 7).

	POPO-positiv	POPO-negativ	p-Wert
Mittelwert	12,3	12,9	< 0,01
Standardabweichung	3,4	3,1	
Median	12,8	13,5	
Unteres Quartil	10,3	11,2	
Oberes Quartil	14,9	15,2	

Tabelle 7: Alter des Patientenkollektivs

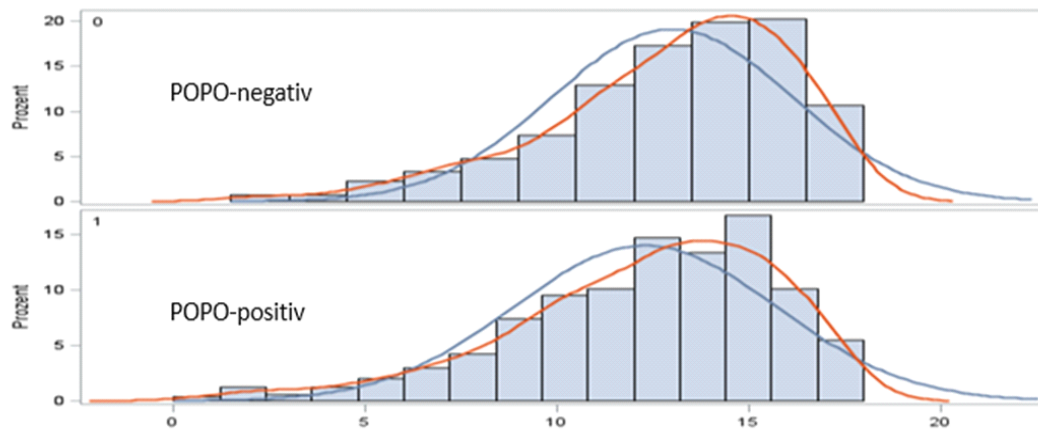


Abbildung 2: Verteilung des Alters bei der Diagnose

3.4.3. Latenzzeit der Diagnose

Der Median von der Latenzzeit der Diagnose ist bei den POPO-positiven Patienten länger. Dieser Unterschied ist zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,94$; Tab.8).

	POPO positiv	POPO negativ	p-Wert
Mittelwert (Monat)	8,7	8,7	0,94
Standardabweichung	12,0	16,3	-
Median	5,0	4,0	-
Unteres Quartil	2,0	2,0	-
Oberes Quartil	10	9,0	-

Tabelle 8: Latenzzeit der Diagnose

3.4.4. PCDAI-Score

Die POPO-positiven Patienten haben einen signifikant höheren PCDAI-Index ($p < 0,01$; Tab. 9).

	POPO-positiv	POPO-negativ	p-Wert
Mittelwert	26,6	20,1	< 0,01
Standardabweichung	13,4	14,0	-
Median	25,0	18,7	-
Unteres Quartil	17,5	10,0	-
Oberes Quartil	35,0	27,5	-

Tabelle 9: PCDAI-Score

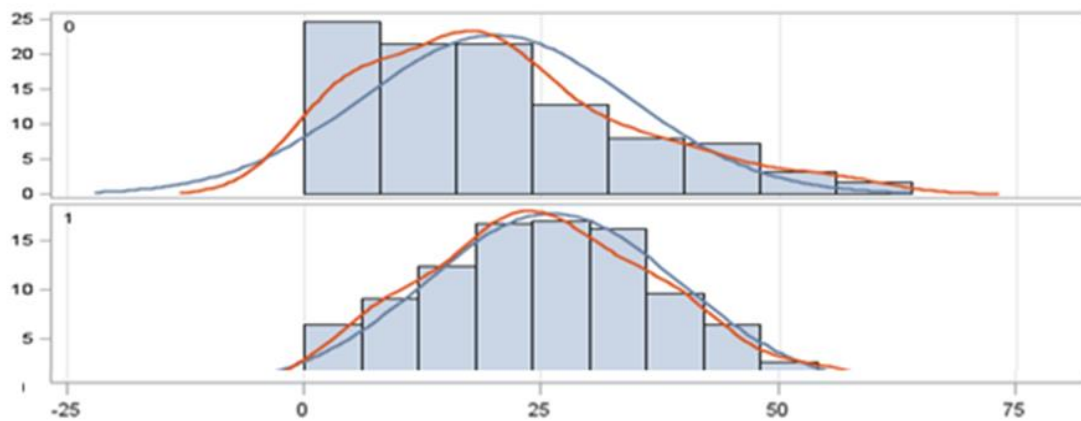


Abbildung 3: Verteilung von PCDAI-Score

3.4.5. Symptome bis zur Diagnosestellung

Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten nannten die POPO-positiven Patienten als Initialsymptome bis zur Diagnosestellung häufiger Bauchschmerzen, Gewichtsstillstand, Wachstumsstörung, Fieber, Anämie, Leistungsknick, Appetitlosigkeit und EIM. Die Unterschiede sind bis auf den Leistungsknick ($p < 0,03$) nicht signifikant (Tab.10).

Symptome	POPO-positiv (n=706)	POPO-negativ (n=272)	p-Wert
Bauchschmerzen	545 (77,2%)	201 (73,9%)	0,27
Durchfall	479 (67,8%)	186 (68,3%)	0,87
Blut im Stuhl	239 (33,8%)	99 (36,4%)	0,45
Gewichtsstillstand	430 (60,9%)	165 (60,7%)	0,94
Wachstumsstörung	83 (11,8%)	25 (9,2%)	0,25
Fieber	126 (17,8%)	38 (14,0%)	0,14
Anämie	203 (28,7%)	72 (26,5%)	0,48
Leistungsknick	310 (43,9%)	99 (36,4%)	0,03
Appetitlosigkeit	182 (25,8%)	53 (19,5%)	0,24
Extraintestinale Manifestation (Auge, Haut, Leber, Gelenke)	162 (23,2%)	50 (18,6%)	0,12

Tabelle 10: Symptome bis zur Diagnosestellung

3.5. Therapie initial und im Verlauf

Die POPO-positiven Patienten erhielten im ersten Jahr häufiger Kortikosteroide, 5-ASA, Immunmodulatoren, TNF- α , Antibiotika und exklusive Ernährungstherapie als die POPO-negativen Patienten. Signifikante Unterschiede wurden im ersten Jahr bei Prednisolon und Antibiotika, im zweiten Jahr bei Infliximab beobachtet. Im Verlauf zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede mehr (Tab. 11).

Medikament	1. Jahr			2. Jahr		
	POPO pos. n=706	POPO neg. n=272	p-wert	POPO pos. n=474	POPO neg. n=168	p-wert
(Methyl)Prednisolon*	58,20%	49,00%	0,01	35%	28%	0,07
Budesonid (oral)	22,30%	18,90%	0,4	16%	14,30%	0,59
Mesalazin*	70,40%	64%	0,06	65,00%	56,50%	0,05
Sulfasalazin	12,00%	13,10%	0,31	12,00%	11,90%	0,97
Exklusive enterale Ernährung*	18,60%	14,70%	0,16	6,30%	4,20%	0,3
Infliximab*	6,20%	4,60%	0,34	8,90%	1,80%	<0,01
Methotrexat	2,50%	3,90%	0,25	9,50%	7,10%	0,36
Azathioprin*	60,50%	52,90%	0,03	65,00%	61,30%	0,39
Probiotika	7,90%	6,60%	0,46	6,70%	3,60%	0,13
Antibiotika	21,50%	8,90%	<0,01	8,00%	5,90%	0,38

Tabelle 11: Therapie der POPO-positiven und -negativen Patienten im Verlauf von 5 Jahren

3.6. Einfluss der einzelnen Prädiktoren auf das Outcome

3.6.1. Harte Kriterien

3.6.1.1. Operation

In den ersten 2 Jahren mussten die Patienten mit strikturierender Erkrankung (POPO 6) mit ca. 28,7% am häufigsten operiert werden. Ab dem 4. Jahr zeigte sich ein Anstieg der Operationsrate bei den Patienten mit perianaler Erkrankung (POPO 7) (6,2–10,2%) (Abb. 4).

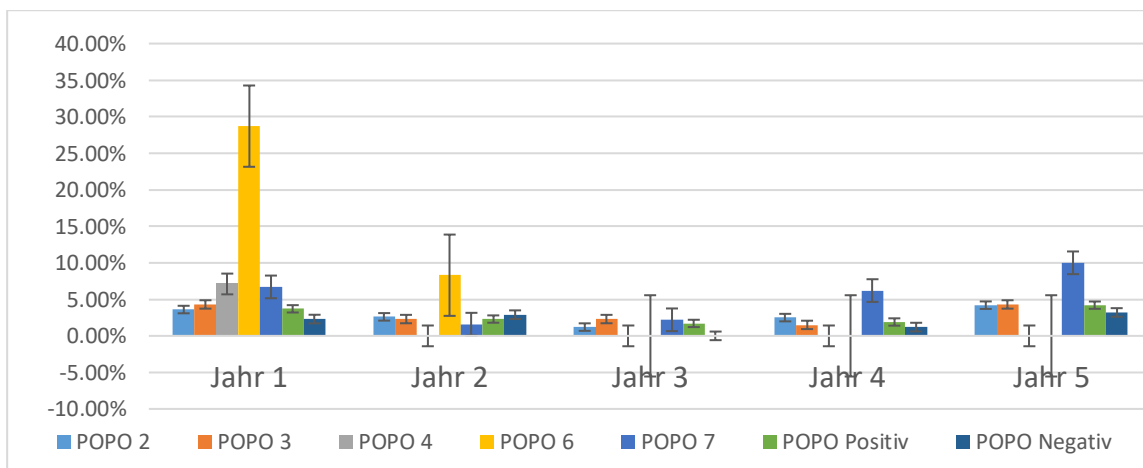


Abbildung 4: Operation im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Bezüglich der Operation hatten die Patienten mit strikturierender oder penetrierender Erkrankung (POPO 6) den höchsten positiven prädiktiven Wert (34,4%). Eine hohe Spezifität hatten die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) und die Patienten mit strikturierender oder penetrierender Erkrankung (POPO 6) (Tab. 12).

Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Square-Test bei den Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO6) und mit perianaler Erkrankung (POPO7). Dies bedeutet, dass diese Gruppe signifikant häufiger als die POPO-negativen Patienten operiert werden musste als die POPO-negativen Patienten.

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktwert	Negativer Prädiktwert	p-Wert
POPO 2	31/78 (39,7%)	595/900 (66,1%)	31/336 (9,2%)	595/642(92,6%)	0,17
POPO 3	51/78 (65,4%)	425/896(48,9%)	51/522 (9,7%)	425/456 (93,2%)	0,09
POPO 4	2/78 (2,6%)	887/900 (98,5%)	2/15 (13,3%)	887/963 (92,1%)	0,28
POPO 6	10/78 (12,8%)	881/900 (97,9%)	10/29 (34,4%)	881/949 (92,8%)	<0,01
POPO 7	13/78 (16,7%)	821/900 (91,2%)	13/92 (14,1%)	821/886 (92,6%)	0,01

Tabelle 12: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Operation über die gesamte Beobachtungszeit

3.6.1.2. Wachstumsstörung

Außer bei den Patienten, die initial bereits eine schwere Wachstumsretardierung (POPO 4) hatten, wurde eine Zunahme der Wachstumsretardierung bei den Patienten mit strikturierender oder penetrierender Erkrankung (POPO 6) (25–100%) beobachtet. Eine Zunahme der Wachstumsstörung wurde auch bei den Patienten mit perianaler Erkrankung (POPO 7) dokumentiert (Abb. 5).

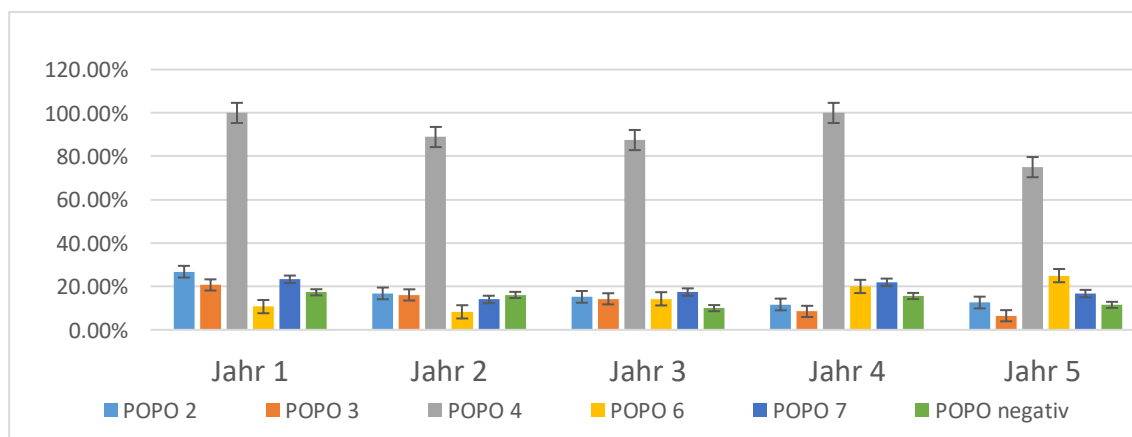


Abbildung 5: Wachstumsverzögerung im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) hatten den höchsten positiven prädiktiven Wert sowie die höchste Spezifität (jeweils 100%). Zwischen den anderen Prädiktoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 13).

Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Square-Test bei den Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2) (Tab.13).

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktwert	Negativer Prädiktwert	p-Wert
POPO 2	127/314(40,4%)	455/664(68,5%)	127/336(37,7%)	445/642(69,3%)	0,01
POPO 3	165/314 (52,5%)	307/664 (46,2%)	165/522(31,6%)	307/456 (67,3%)	0,32
POPO 4	15/314 (4,8%)	664/664 (100 %)	15/15 (100%)	664/963 (68,9%)	-
POPO 6	5/314 (1,6%)	640/664 (96,4%)	5/29 (17,2%)	640/949 (67,4%)	0,20
POPO 7	34/314 (10,8%)	606/664 (91,2%)	34/92 (36,9%)	606/886(68,4%)	0,20

Tabelle 13: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Wachstumsstörung über die gesamte Beobachtungszeit

3.6.1.3. Entwicklung von Abszess, Fistel oder Stenose

Außer bei den Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO6) und perianaler Erkrankung (POPO 7) zeigte sich auch bei den Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) in den ersten beiden Jahren eine hohe Rate von Abszessen, Fisteln oder Stenosen (bis zu 33%) (Abb. 6).

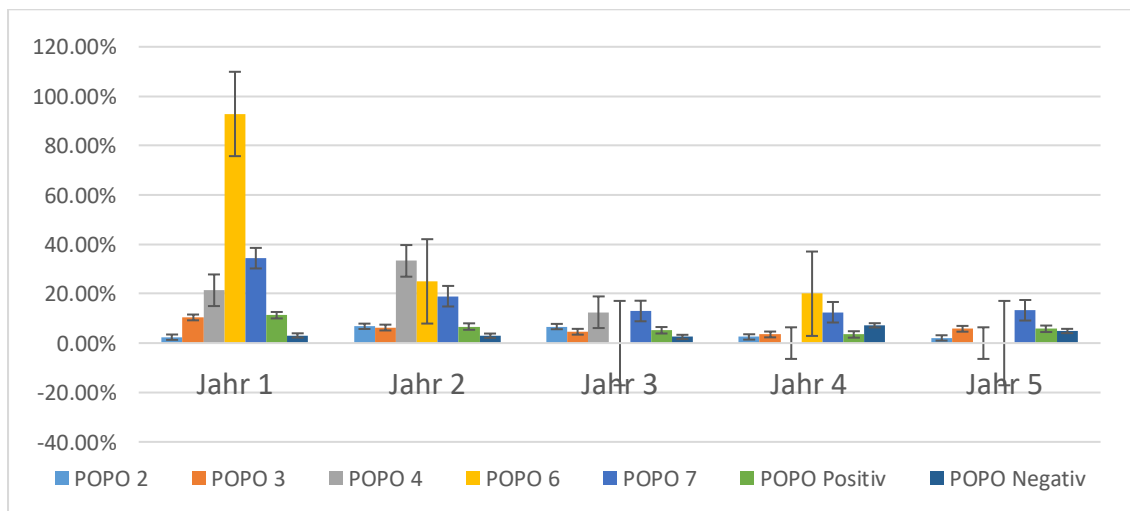


Abbildung 6: Entwicklung von Abszess, Stenose oder Fistel im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Die Patienten mit strikturierender oder penetrierender Erkrankung (POPO 6) hatten die höchste Spezifität und den höchsten Prädiktivwert (jeweils von 100%). Auch die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung und mit perianaler Erkrankung (POPO 7) hatten mit über 90% eine hohe Spezifität. Alle Prädiktoren zeigen einen negativen Prädiktoren über 80% (Tab. 14).

Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Square-Test bei den Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO2), mit ausgedehnter Erkrankung (POPO 3) und perianaler Erkrankung (POPO 7) (Tab. 14). Diese Patientengruppen litten signifikant häufiger an Abszessen, Fisteln oder Stenosen.

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktivwert	Negativer Prädiktivwert	p-Wert
POPO 2	52/137 (38,0%)	558/841 (66,3%)	52/336 (15,4%)	558/642 (86,9%)	< 0,01
POPO 3	80/137 (58,4%)	399/841 (47,4%)	80/522 (15,3%)	399/456 (87,5%)	< 0,01
POPO 4	3/137 (2,2%)	829/841 (98,5%)	3/15 (20%)	829/963 (86,0%)	0,12
POPO 6	29/137 (21,2%)	841/841 (100%)	29/29 (100%)	841/949 (88,6%)	-
POPO 7	40/137 (29,2%)	789/841 (93,8%)	40/92(43,5%)	789/886 (89,0%)	< 0,01

Tabelle 14: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Entwicklung von Abszess, Stenose oder Fistel über die gesamte Beobachtungszeit

3.6.1.4. Keine Remission über 1 Jahr

Die Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) hatten den höchsten Anteil an Patienten ohne Remission über ein Jahr. Der Unterschied ist im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten nicht signifikant ($p=0,08$; Abb. 7).

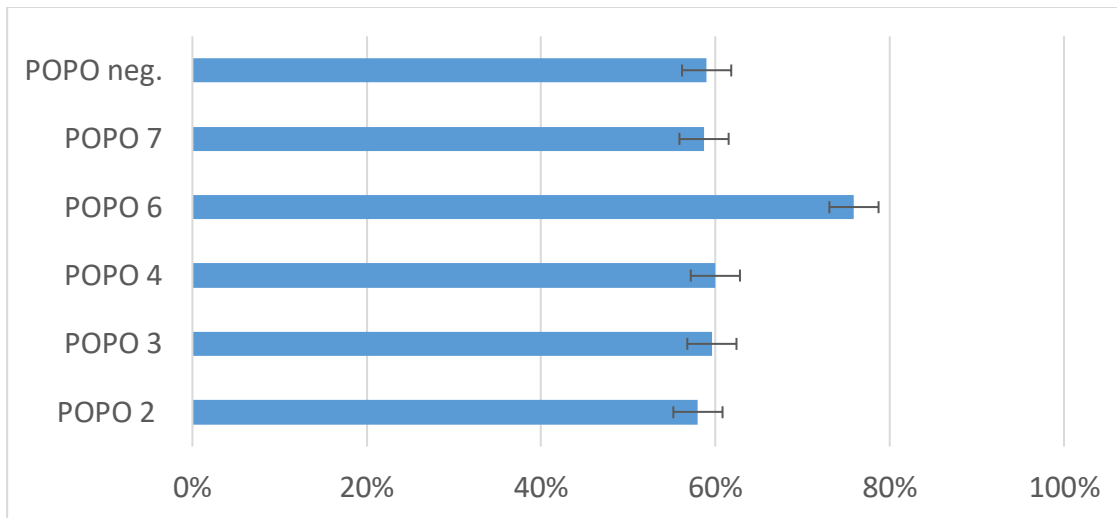


Abbildung 7: Keine Remission über 1 Jahr im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Die Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) hatten den höchsten positiven Prädiktivwert (74,9%) und eine hohe Spezifität (98,2%). Die negativen Prädiktivwerte bei allen Prädiktoren liegen bei etwa 41% (Tab. 15). Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Chi-Quadrat-Square-Test.

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktivwert	Negativer Prädiktivwert	p-Wert
POPO 2	195/577 (33,8%)	260/401 (64,8%)	195/336 (58,0%)	260/642 (40,4%)	0,77
POPO 3	311/577 (53,9%)	190/401 (66,3%)	311/522 (59,6%)	190/456 (41,7%)	0,91
POPO 4	9/577 (1,5%)	395/401 (98,5%)	9/15 (60,0%)	395/963 (41,0%)	0,85
POPO 6	22/577 (3,8%)	394/401 (98,2%)	22/29 (75,9%)	394/949 (41,5%)	0,08
POPO 7	54/577 (9,3%)	363/401 (90,5%)	54/92 (58,7%)	363/886 (41,0%)	0,93

Tabelle 15: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Verlauf ohne Remission über 1 Jahr

3.6.2. Weiche Kriterien

3.6.2.1. Einsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin)

Initial haben 53-69% aller Patienten Azathioprin erhalten. Bei Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) wurde eine Zunahme der Azathiopringabe beobachtet. Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten erhielten alle POPO-Gruppen häufiger Azathioprin (Abb. 8).

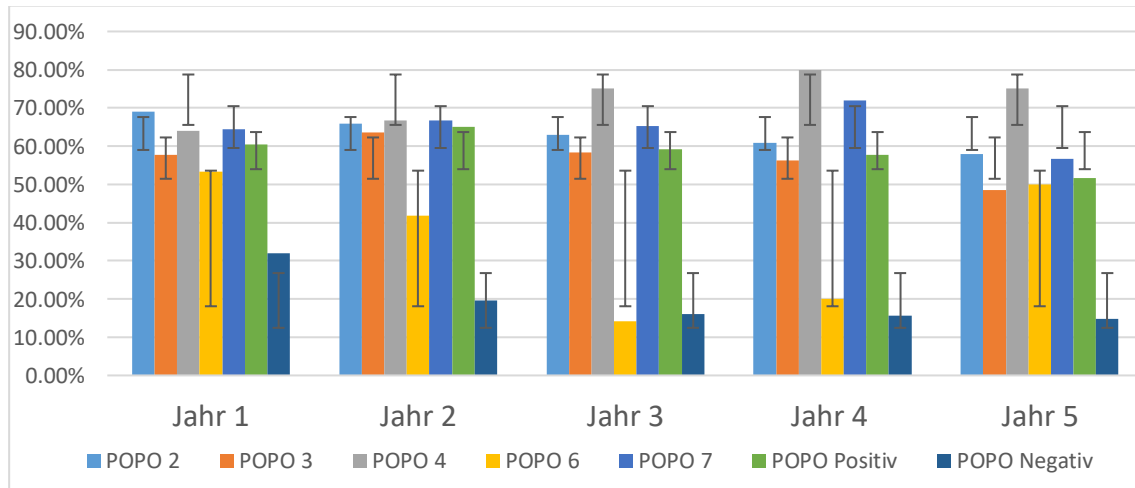


Abbildung 8: Einsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin) im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Die Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2), mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) sowie mit perianaler Erkrankung (POPO 7) hatten einen positiven Prädiktwert von über 70%. Eine hohe Spezifität (92-98%) zeigten die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4), mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) sowie mit perianaler Erkrankung (POPO 7) (Tab. 15).

Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Square-Test bei den Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2) (Tab.15). Dies bedeutet, dass diese Patienten signifikant häufiger als die POPO-negativen Patienten Azathioprin erhielten.

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktwert	Negativer Prädiktwert	p-Wert
POPO 2	258/661 (39,0%)	239/317 (75,4%)	258/336 (76,8%)	239/642 (37,2%)	<0,01
POPO 3	357/661 (54,0%)	152/317 (47,9%)	357/522 (68,4%)	152/456 (33,3%)	0,06
POPO 4	11/661 (1,7%)	313/317 (98,7%)	11/15 (73,3%)	313/963 (32,5%)	0,38
POPO 6	16/661 (2,4%)	304/317 (95,9%)	16/29 (55,2%)	304/949 (32,0%)	0,48
POPO 7	68/661 (10,3%)	293/317 (92,4%)	68/92 (73,9%)	293/886 (33,1%)	0,03

Tabelle 16: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Einsatz von Immunmodulatoren über die gesamte Beobachtungszeit

3.6.2.2. Einsatz von TNF- α -Antikörpern

In den ersten zwei Jahren haben die Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) am häufigsten Infliximab erhalten. Im Verlauf zeigte sich eine Zunahme bei den Patienten mit Perianalerkrankung (POPO 7) von bis zu 26,7% (Abb. 9).

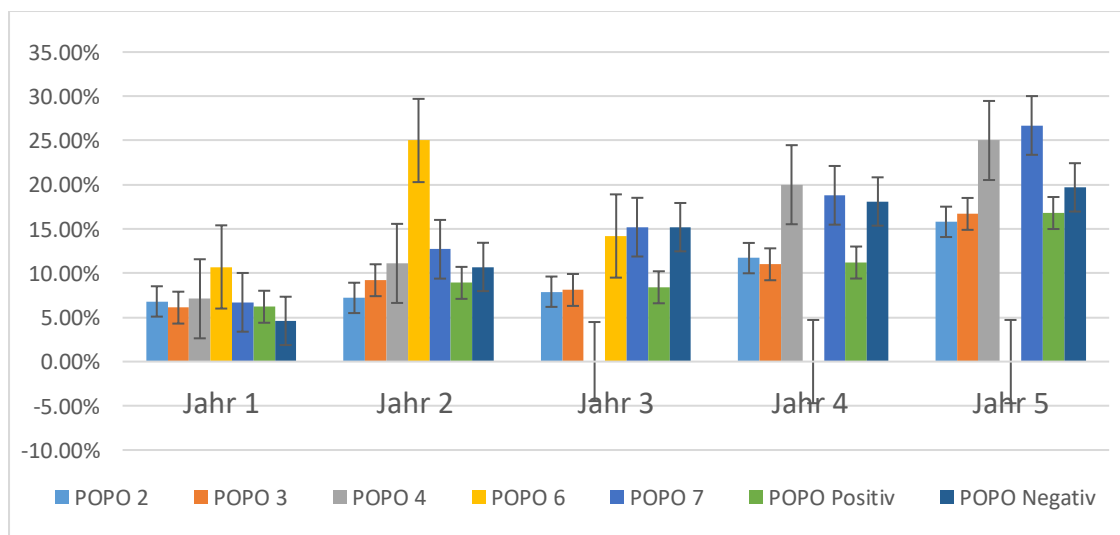


Abbildung 9: Einsatz von TNF- α -Antikörpern (Infliximab) im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Bezüglich des Einsatzes von Infliximab zeigten die Prädiktoren einen niedrigen positiven Prädiktwert (unter 27%), obwohl bei den Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4), mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) und mit perianaler Erkrankung (POPO 7) die Spezifität bei über 90% lag. Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Chi-Quadrat-Square-Test (Tab. 17).

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktwert	Negativer Prädiktwert	p-Wert
POPO 2	49/143 (34,2%)	362/835 (43,3%)	49/336 (14,6%)	362/642 (56,4%)	0,76
POPO 3	71/143 (49,6%)	384/835 (46,0%)	71/522 (13,6%)	384/456 (84,2%)	0,48
POPO 4	4/143 (2,8%)	824/835 (98,7%)	4/15 (26,7%)	824/963 (85,6%)	0,24
POPO 6	4/143 (2,8%)	810/835 (97,0%)	4/29 (13,8%)	810/949 (85,3%)	0,81
POPO 7	18/143 (12,6%)	761/835 (91,1%)	18/92 (19,6%)	761/886 (85,9%)	0,35

Tabelle 17: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Einsatz von TNF- α -Antikörpern (Infliximab) während der gesamten Beobachtungszeit

3.6.2.3. Auftreten von EIM

Eine extraintestinale Manifestation von über 60% trat am häufigsten bei den Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) auf. Im Verlauf zeigten auch die Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) einen Anstieg auf 41,7% (Abb. 10).

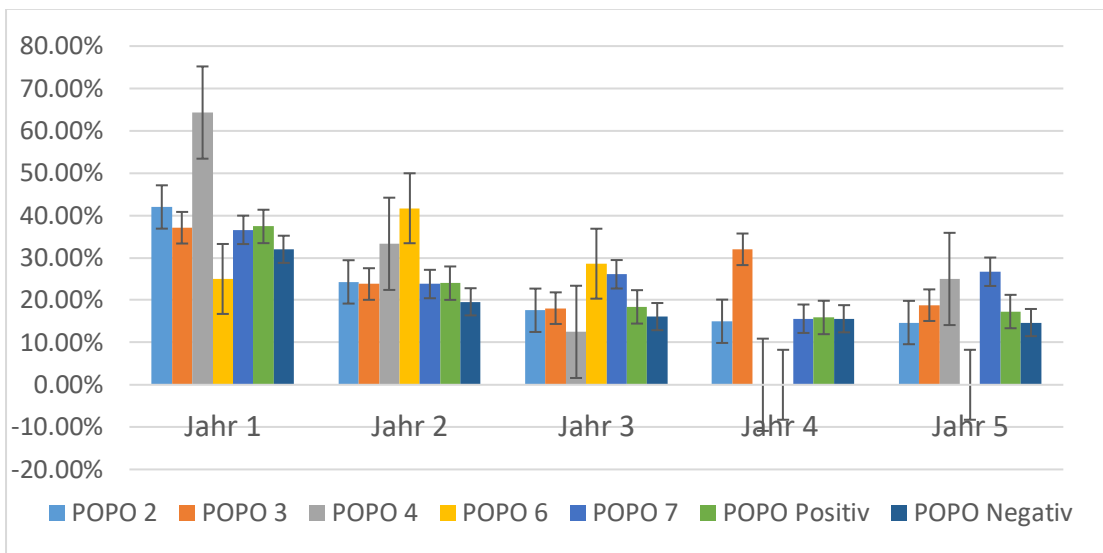


Abbildung 10: Auftreten von EIM im Verlauf von 5 Jahren (Werte dargestellt als Mittelwert (Säulen) und SD (Fehlerindikation))

Für die Entwicklung einer EIM hatten die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) den höchsten positiven Prädiktwert (73,3%) und die höchste Spezifität (99,2%). Die Patienten mit penetrierender oder strikturierender Erkrankung (POPO 6) und mit perianaler Erkrankung (POPO 7) hatten ebenfalls eine Spezifität von über 90% (Tab. 10).

Im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten zeigten sich im Chi-Quadrat-Square-Test signifikante Unterschiede bei den Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2) und mit schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4). Dies bedeutet, dass diese Patienten signifikant häufiger eine extraintestinale Erkrankung als die POPO-negativen Patienten entwickelten (Tab. 18).

POPO-Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädiktwert	Negativer Prädiktwert	p-Wert
POPO 2	169/449 (37,6%)	362/529 (68,4%)	169/336 (50,3%)	362/649 (55,8%)	0,02
POPO 3	249/449 (55,4%)	256/529 (48,4%)	249/522 (47,7%)	256/456 (56,1%)	0,07
POPO 4	11/449 (2,4%)	525/529 (99,2%)	11/15 (73,3%)	525/963 (54,5%)	0,01
POPO 6	8/449 (1,7%)	508/529 (96,0%)	8/29 (27,6%)	508/949 (53,5%)	0,15
POPO 7	44/449 (9,8%)	481/529 (90,1%)	44/92 (47,8%)	481/886 (54,3%)	0,26

Tabelle 18: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Entwicklung von EIM während der gesamten Beobachtungszeit

3.7. Profitieren die Patienten mit frühem Einsatz von Immunmodulatoren und TNF- α -Antikörpern im Vergleich zu späterem Einsatz hinsichtlich harter und weicher Outcome-Kriterien?

3.7.1. Immunmodulatoren (Azathioprin)

Insgesamt erhielten 661 von 978 (67,5%) Patienten Azathioprin während der Beobachtungszeit (Abb. 11). Der Mittelwert von dem Zeitpunkt der ersten Azathiopringabe betrug 6,9 Monate. 360 von 661 (54,4%) Patienten erhielten frühzeitig (<3 Mon.) Azathioprin.

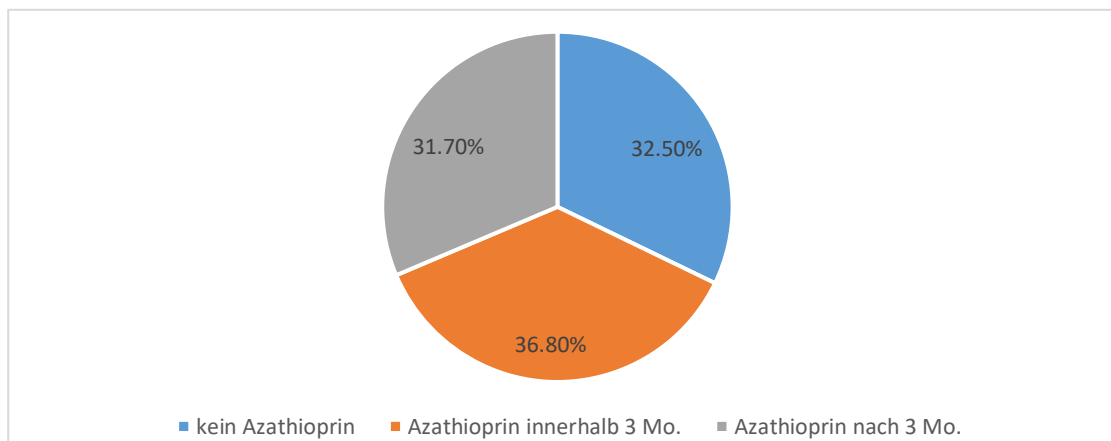


Abbildung 11: Einsatz von Azathioprin

3.7.1.1. Operation

40 (6%) von 661 Patienten, die Azathiopringabe erhielten, wurden operiert. Davon erhielten 9 Patienten Azathioprin innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung der Erkrankung (22,3%). Der Unterschied bei der Operationsnotwendigkeit zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Azathioprin war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Patienten mit Früheinsatz von Azathioprin wurden im Verlauf weniger oft operiert (Tab. 20).

Operation	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	9	31
Nein	351	270

Tabelle 19: Operationszahl bei Patienten unter Azathioprintherapie

3.7.1.2. Wachstumsstörung

189 von 661 Patienten unter Azathiopringabe hatten eine Wachstumsstörung ($<P3$ nach Prader). Davon erhielten 45 Patienten Azathioprin innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung (23,8%). Der Unterschied bei der Wachstumsstörung zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Azathioprin ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Patienten, bei denen Azathioprin früh eingesetzt wurde, hatten im Verlauf seltener eine Wachstumsstörung (Tab. 20).

Wachstumsstörung	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	45	144
Nein	315	157

Tabelle 20: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie mit Wachstumsstörung

3.7.1.3. Abszess, Fistel, Stenose

90 von 661 Patienten (13,6 %) entwickelten unter Azathiopringabe entweder einen Abszess, eine Fistel oder eine Stenose im Verlauf. Davon hatten 32 Patienten Azathioprin innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung der Erkrankung erhalten (35,5%). Der Unterschied bei der Entwicklung von Abszess, Fistel oder Stenose zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Azathioprin war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Bei einem Früheinsatz von Azathioprin traten bei den Patienten im Verlauf seltener Abszess, Fistel oder Stenose auf.

Abszess, Fistel, Stenose	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	32	58
Nein	328	243

Tabelle 21: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie mit Abszess, Fistel oder Stenose

3.7.1.3 Extraintestinale Manifestation (EIM)

241 von 661 Patienten hatten unter Azathiopringabe eine extraintestinale Manifestation (36,4%). Davon erhielten 45 Patienten Azathioprin innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung (34,4%). Der Unterschied bei der Entwicklung einer EIM zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Azathioprin war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Die Patienten mit Früheinsatz entwickelten im Verlauf seltener eine EIM (Tab. 22).

EIM	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	45	196
Nein	315	105

Tabelle 22: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie mit EIM

3.7.1.4. Keine Remission über 1 Jahr

379 von 661 Patienten unter Azathioprintherapie hatten nie eine Remission über 1 Jahr (57,3%). Davon hatten 211 Patienten Azathioprin innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung der Erkrankung erhalten (55,7%). Der Unterschied in Bezug auf das Eintreten einer 1-Jahres-Remission zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Azathioprin war statistisch nicht signifikant ($p = 0,47$; Tab. 23).

Keine Remission über 1 Jahr	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	211	168
Nein	149	133

Tabelle 23: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie, die keine Remission über 1 Jahr haben

3.7.2. TNF- α -Antikörper (Infliximab)

Insgesamt erhielten 143 von 978 (14,6%) Patienten Infliximab. Bei 16 von 143 (11,2%) Patienten erfolgte die Infliximabgabe frühzeitig (Abb. 12). Der Mittelwert von dem Zeitpunkt der ersten Gabe betrug 24,9 Monate.

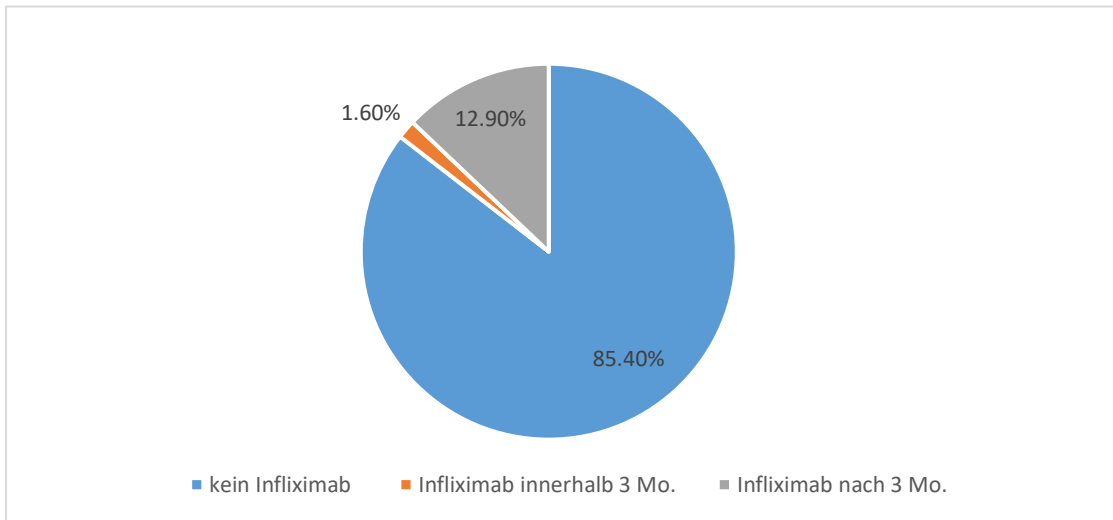


Abbildung 12: Einsatz von Infliximab

3.7.2.1. Operation

3 Patienten wurden trotz Infliximabgabe (2,1%) operiert, wobei das Medikament hier erst mehr als 6 Monate nach der Diagnosestellung verabreicht wurde. Der Unterschied bei der Operationsnotwendigkeit zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Infliximab war statistisch nicht signifikant ($p=0,28$) (Tab. 24).

Operation	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	0	3
Nein	16	124

Tabelle 24: Operationszahl von Patienten unter Infliximabtherapie

3.7.2.2. Wachstumsstörung

48 von 143 Patienten hatten unter Infliximabtherapie eine Wachstumsstörung (<P3 nach Prader). Davon erhielt 1 Patient das Medikament innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung (2,1%) und 3 (0,6%) erhielten es innerhalb von 6 Monaten. Der Unterschied bei der Wachstumsstörung zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Infliximab war statistisch nicht signifikant ($p=0,07$; Tab. 25).

Wachstumsstörung	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	1	47
Nein	15	80

Tabelle 25: Patientenzahl unter Infliximabtherapie mit Wachstumsstörung

3.7.2.3. Abszesse, Fisteln, Stenosen

33 von 143 Patienten entwickelten unter Infliximabgabe entweder einen Abszess, eine Fistel oder eine Stenose. Davon erhielten 3 Patienten das Medikament innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung (10%). Der Unterschied bei der Entwicklung von Abszessen, Fisteln oder Stenosen zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Infliximab war statistisch nicht signifikant ($p = 0,76$; Tab. 26).

Abszess, Fistel, Stenose	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	3	30
Nein	13	97

Tabelle 26: Patientenzahl unter Infliximabtherapie mit Abszessen, Fisteln oder Stenosen

3.7.2.3 Extraintestinale Manifestation

58 von 143 Patienten hatten unter Infliximabtherapie eine EIM (40,6%). Davon erhielten 2 Patienten das Medikament innerhalb von 3 (3,4%), 3 weitere innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnosestellung der Erkrankung (10,3%). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p= 0,35$; Tab. 27).

EIM	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	2	56
Nein	14	105

Tabelle 27: Patientenzahl unter Infliximabtherapie mit EIM

3.7.2.4. Keine Remission über 1 Jahr

77 von 143 Patienten unter Infliximabtherapie hatten nie eine Remission über 1 Jahr (53,8%). Davon erhielten 12 Patienten Infliximab innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung (15,6%). Der Unterschied bezüglich einer 1-Jahres-Remission zwischen Patienten mit Früh- und Späteinsatz von Infliximab ist statistisch nicht signifikant ($p=0,07$; Tab. 28)

Keine Remission über 1 Jahr	Früheinsatz	Späteinsatz
Ja	12	65
Nein	4	62

Tabelle 28: Patientenzahl unter Infliximabtherapie, die keine Remission über 1 Jahr haben

3.8. Profitieren die POPO-positiven Patienten mehr als die POPO-negativen Patienten von frühem Einsatz von Immunmodulatoren und TNF- α -Antikörpern?

3.8.1. Immunmodulatoren (Azathioprin)

	POPO positiv		POPO negativ		p-Wert
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Operation	8	258	1	83	0,35
Abszesse, Fisteln oder Stenosen	29	226	3	77	0,04
Wachstumsstörung	38	192	7	61	0,20
EIM	68	146	15	57	0,07
Keine 1Jahr Remission	160	115	51	34	0,76

Tabelle 30: Unterschiede der Outcomes zwischen POPO-positiven und –negativen Patienten bei Früheinsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin)

Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Abszessen, Fisteln oder Stenosen, jedoch nicht bei anderen Outcome-Kriterien (Tab. 30).

3.8.2. TNF- α -Antikörper (Infliximab)

	POPO positiv		POPO negativ		p-Wert
	Ja	Nein	ja	Nein	
Operation	0	6	0	2	Nicht auswertbar
Fistel/Abszess	2	5	0	2	0,39
Wachstumsstörung	1	4	0	2	0,81
EIM	2	3	1	1	0,81
Keine 1Jahr-Remission	10	3	2	1	0,71

Tabelle 31: Unterschiede der Outcomes zwischen POPO-positiven und –negativen Patienten bei Früheinsatz von TNF- α -Antikörpern (Infliximab)

Die Fallzahl war insgesamt gering; ein signifikanter Unterschied zwischen den POPO-positiven und -negativen Patienten hinsichtlich des Früheinsatzes der TNF- α -AK-Therapie zeigte sich nicht (Tab. 31).

4. Diskussion

4.1. Patientenkollektiv/Methode

Von den 2.574 MC-Patienten, die während der Beobachtungszeit bei CEDATA-GPGE angemeldet worden sind, wurden 978 Patienten in die Studie einbezogen (Abb. 1). Über 42% der Patienten wurden später als 1 Jahr nach Diagnosestellung in das Register aufgenommen (64). Um die Verzerrung der Ergebnisse durch „recall bias“ zu minimieren, wurden deswegen die Patienten, die spätestens 3 Monate nach der Erstdiagnose gemeldet wurden, in die Studie aufgenommen. Dies führte im Ergebnis dazu, dass nur 37,9% der Patienten berücksichtigt werden konnten.

Die Auswertung der Daten zeigt sowohl die Stärken als auch die Grenzen des Registers. Eine der Stärken ist das große Patientenkollektiv. Die großen zeitlichen Lücken bei der Meldung von neu diagnostizierten Patienten stellen eine Schwachstelle dar. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Dokumentationsbögen unterschiedlich häufig ausgefüllt wurden. Diese methodischen Probleme beruhen zum Teil darauf, dass die Meldungen freiwillig erfolgten und die Registerpflege samt Auswertung unterfinanziert ist (76).

4.2. POPO-positive Patienten

Von dem Gesamtkollektiv haben 72,2% mindestens ein POPO-Kriterium erfüllt (Tab. 4). Die zwei weiteren Kriterien, die von Ruummele et al. (10) genannt wurden, die schwere Osteoporose und die tiefe Ulzeration im Kolon, können anhand der Registerdaten nicht geprüft werden. Für das Kriterium „Osteoporose“ würde z. B. eine Knochendichtebestimmung bei der Diagnosestellung benötigt. Das Kriterium „tiefe Ulzeration“ ist insofern problematisch, als dies von der subjektiven Beurteilung des jeweiligen Untersuchers abhängig ist. Hier müssten zuerst die entsprechenden allgemeingültigen Kriterien festgelegt werden.

Bei pädiatrischen Patienten gibt es noch keine ausreichenden Daten über negative Prädiktoren eines MC. Diese Arbeit ist nach unserem aktuellen Wissen die erste Studie, die negative Prädiktoren bei pädiatrischen MC-Patienten untersucht.

4.2.1. Persistierend schwere Erkrankung trotz adäquater Therapie (POPO 2)

Etwa ein Drittel (34,4%) der im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patienten hatte eine persistierende schwere Erkrankung und befand sich trotz adäquater Initialtherapie nicht in Remission (3 Monate nach Diagnosestellung) (Tab. 4). Insgesamt gibt es nur wenige Daten von persistierend schweren Erkrankungen aus anderen Studien. In einer aktuellen Studie aus dem ungarischen Register wurde für diese Fälle (1 Jahr nach Diagnosestellung PCDAI >31) eine Rate von 2,1% angegeben (65). Dubner et al kamen in ihrer Studie zur Knochendichte und -struktur bei CED-Patienten zu dem Ergebnis, dass 5% der Patienten nach einem Jahr weiterhin eine moderate bis schwere Erkrankungsaktivität zeigten (66). Die deutlich höhere Rate bei der persistierend schweren Erkrankung (POPO 2) könnte damit zusammenhängen, dass hier die Schwere der Erkrankung auf der ärztlichen Gesamtbeurteilung basiert und die Zeitspanne, die angenommen wird, um als „persistierend“ zu gelten, deutlich kürzer ist (zwischen 1. und 2. Verlaufsbogen mindestens 3 Monate). Demzufolge besteht die Notwendigkeit, eine „persistierend“ schwere Erkrankung präziser zu definieren.

4.2.2. Ausgedehnte Erkrankung (POPO 3)

Über die Hälfte der Patienten (53,4%) hatte bei der Diagnosestellung eine ausgedehnte Erkrankung (mind. L3) (Tab. 4). Dieses Ergebnis entspricht den 2013 von dem EUROKIDS-Register veröffentlichten Daten (53%) (67). In einer Studie über die Unterschiede des Phänotyps bei pädiatrischen und erwachsenen MC-Patienten konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung bei jugendlichen Patienten der der Erwachsenen ähnelt, nämlich eine Ileitis terminalis (50-70%). Die jüngeren Kinder (jünger als 5 Jahre) neigten zu einer Dickdarmbeteiligung. Zusätzlich hatte diese Patientengruppe bei der Erstmanifestation signifikant häufiger Durchfälle (91%) im Vergleich zu den jugendlichen oder erwachsenen Patienten (65%) (68).

4.2.3. Schwere Wachstumsstörung (POPO 4)

Bei der Diagnosestellung hatten ca. 1,5% der Patienten eine schwere Wachstumsstörung (Körpergröße < -2,5 SDS) (Tab. 4). Bei pädiatrischen MC-Patienten kann diese sehr

ausgeprägt sein und liegt laut Literatur zwischen 15% und 40% (69). Die Daten aus dem EPIMAD-Register aus Nordfrankreich zeigten eine Wachstumsstörung bei 60 von 261 Patienten (9,5%) (70). Hier wurde als Wachstumsstörung eine Körpergröße von unter 2 SDS definiert, die niedrigere Zahl in der vorliegenden Arbeit hängt wahrscheinlich mit der strengeren Definition der schweren Wachstumsretardierung ($< 2,5$ SDS statt < 2) zusammen.

Hauptursachen der Wachstumsstörung, die zu einem komplizierten Krankheitsverlauf führen, sind eine chronische Malnutrition sowie die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine aus dem entzündeten Darmanteil. Die Früherkennung der Erkrankung, eine optimale Kontrolle der intestinalen Entzündung sowie die Verbesserung der Ernährungssituation sind deshalb unabdingbar, um das Aufholwachstum zu ermöglichen. Ein gutes Wachstum ist ein wichtiger Parameter des Therapieerfolges bei CED (71).

4.2.4. Strikturbildung oder penetrierende Erkrankung (POPO 6)

Eine Strikturbildung oder eine penetrierende Erkrankung ist charakteristisch für MC. Daten von pädiatrischen MC-Patienten darüber sind rar. In unserem Patientenkollektiv waren ca. 3% der Patienten davon betroffen. Dies entspricht der früheren, von CEDATA-GPGE veröffentlichten Zahl im Februar 2015. Bei den Erwachsenen ist die Zahl mit etwa 10% bei Strikturbildung sowie 15% bei penetrierender Erkrankung deutlich höher (72). Gupta et al. berichteten 2010 in einer retrospektiven Studie mit 989 pädiatrischen Patienten eine kumulative Inzidenz von strikturierender Erkrankung innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung von 13 % (73). In dieser Studie wurde die Häufigkeit der strikturierenden Erkrankung bei der Diagnosestellung nicht angegeben.

4.2.5. Perianale Erkrankung (POPO 7)

Eine perianale Erkrankung wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei ca. 9,4% des Patientenkollektivs beobachtet (Tab. 4). In der Literatur wird von einer Inzidenz von 10-62% berichtet (74). Somit liegt die Rate perianaler Erkrankung in der vorliegenden Arbeit etwas niedriger als in der Literatur.

Die Patienten mit perianaler Erkrankung haben in der Regel einen niedrigeren BMI und werden früher mit Antibiotika, Anti-TNF- α -Antikörpern behandelt (45).

4.3. Zunahme der POPO-positiven Patienten

In der Literatur wird von einer ansteigenden Inzidenz (2,5-11,4/100.000) der CED berichtet (1). Der Anteil der POPO-positiven Patienten in unserem Patientenkollektiv war jedoch während der gesamten Beobachtungszeit nahezu gleichbleibend (Tab. 5). In den letzten Jahrzehnten konnte die Behandlung der MC-Patienten dank der modernen medikamentösen und operativen Therapien deutlich verbessert werden. Daraus resultiert, dass die Verläufe der Erkrankung ein günstigeres Bild ergeben. Bei der Erstmanifestation jedoch waren die Patienten zumindest nach den POPO-Kriterien, die wir untersuchten, während der gesamten Beobachtungszeit in gleichem Maße „krank“ geblieben.

4.4. Vergleich zwischen POPO-positiven und POPO-negativen Patienten

4.4.1. Geschlecht

In einer großen Studie von Lee et al. mit 1400 CED Patienten (993 MC und 416 CU) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung, des BMIs, der Körpergröße oder der medikamentösen Therapie festgestellt werden. Das Geschlecht ist nicht als Hauptfaktor zur Risikostratifizierung anzusehen. Eine genderspezifische medikamentöse Behandlung ist nicht empfohlen (75). Auch in der vorliegenden Arbeit spielte das Geschlecht für das Vorhandensein eines Prädiktors keine erkennbare Rolle (Tab. 6), auch wenn sowohl in dieser Studie als auch in der Literatur mehr Jungen als Mädchen an MC erkrankt sind (76).

4.4.2. Alter

Die POPO-positiven Patienten sind signifikant jünger als die POPO-negativen Patienten (Tab. 7). Aus der Literatur ist bekannt, dass niedriges Alter bei der Erstmanifestation mit kompliziertem Verlauf und erhöhtem familiären Risiko assoziiert ist (77). Herzog et al. berichteten, dass die präpubertale Manifestation eines MC mit niedrigeren Endzielgrößen assoziiert ist (78).

Bei erwachsenen Patienten berichteten Baeugerie et al. 2006 über Prädiktoren für die Entwicklung einer schweren Erkrankung bei MC. Dabei zeigte sich, dass das Alter unter 40 Jahren neben dem Vorliegen einer perianalen Erkrankung und dem Früheinsatz von Steroid mit Entwicklung einer schweren Erkrankung assoziiert ist (6).

Ledder et al. untersuchten 30 Kinder mit *early-onset* CED (Manifestationsalter < 6 Jahre), davon 8 Patienten mit MC. Hier konnte gezeigt werden, dass die *early-onset* MC-Patienten häufiger blutige Stühle bei der Erstpräsentation und vor allem einen isolierten Colonbefall hatten (79). Ein niedriges Alter kann also – wie bei Erwachsenen – als potenzieller Prädiktor des negativen Verlaufs eines MC erwogen werden.

4.4.3. Latenzzeit der Diagnose

Es gibt keinen Unterschied der Latenzzeit zwischen den POPO-positiven und –negativen Patienten (Tab. 8). Die Latenzzeit des in dieser Studie untersuchten Patientenkollektivs stimmt mit den 2010 veröffentlichten Daten von CEDATA-GPGE überein. Dabei wurden die Prädiktoren für die verspätete Diagnosestellung einer CED untersucht. Das Alter bei Diagnose, das Vorliegen eines MC und der Ileoazäkal-Befall wurden als Prädiktoren genannt (80).

4.4.4. PCDAI

In einer Studie aus dem ungarischen CED-Register wurde beobachtet, dass der initiale hohe CRP-Wert und die Höhe des PCDAI bei der Diagnose mit einem aggressiveren Therapiebedarf (Immunmodulator, TNF- α -AK) innerhalb von einem Jahr assoziiert sind (81).

Schechter et al. untersuchten negative Prädiktoren bei pädiatrischen Patienten mit CU. Dabei wurden 115 Patienten in der Studie eingeschlossen. Drei Variablen wurden analysiert, der Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), die Laborwerte bei der Diagnose und nach drei Monaten sowie der endoskopische Befund bei der Diagnose. Keines von den genannten Kriterien war prädiktiv für die einjährige steroidfreie Remission (SSFR=Sustained Steroid Free Remission) oder Kolektomie (alle Auroc < 0,6, $p > 0,05$) (82).

Der PCDAI bei den POPO-positiven Patienten war in der vorliegenden Arbeit signifikant höher als bei der POPO-negativen Gruppe (Tab. 9). Hier wurde der PCDAI nicht als Prädiktor untersucht. Ob der PCDAI als ein Prädiktor für negative Verläufe eines MC geeignet ist, sollte in einer der nächsten Auswertungen der Registerdaten überprüft werden.

4.4.5. Symptomatik bis zur Diagnosestellung

Die POPO-positiven Patienten geben als Initialsymptome bis zur Diagnosestellung häufiger Bauchschmerzen, Gewichtsstillstand, Wachstumsstörung, Fieber, Anämie, Leistungsknick, Appetitlosigkeit und extraintestinale Manifestation an. Signifikant ist der Unterschied allerdings nur bei dem Leistungsknick (Tab. 10).

Die Symptome eines MC bis zur Diagnosestellung sind häufig unspezifisch (68, 83). Vor allem sind Bauchschmerzen sehr häufige Beschwerden im Kindes und Jugendalter (84). Dies führt dazu, dass initial die Bauchschmerzen als „funktionelle Bauchschmerzen“ diagnostiziert werden und nicht gezielt nach weiteren auf eine CED hinweisende „red-flag“-Zeichen gefragt wird. Bei Bauchschmerzen mit Appetit- und Gewichtsverlust, Durchfall, Blut im Stuhl, Müdigkeit, Gelenkbeschwerden oder einer positiven Familienanamnese sollten weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden (21).

4.5. Unterschied bei der Therapie

Die POPO-positiven Patienten hatten im ersten Jahr häufiger Kortikosteroide, 5-ASA, Immunmodulatoren, TNF- α -Antikörper, Antibiotika und eine EET erhalten. Im Verlauf zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied (Tab. 11).

5-ASA-Präparate werden häufig bei einem milderen bis moderaten Verlauf eines MC angesetzt und bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität von vielen Experten als „first-line“ Therapie zur Remissionserhaltung bezeichnet (85). Zur Remissionsinduktion zeigte 5-ASA in einer Placebo-kontrollierten Studie jedoch keine Vorteile gegenüber dem Placebo (86).

Initial hatten die POPO-positiven Patienten häufiger eine antibiotische Therapie erhalten als die POPO-negativen Patienten (Tab. 11). Die Veränderung der intestinalen Mikrobiota wurde als zusätzlicher Faktor bei der Entstehung eines MC genannt. Diese führte auch dazu, dass die MC-Patienten mit niedriger bis moderater Krankheitsaktivität mit Antibiotika behandelt wurden (87). Eine langfristige antibiotische Therapie ist jedoch nicht empfehlenswert, da das Risiko besteht, dass die Patienten nach Absetzen einen akuten Schub erleiden (88).

Bei den MC-Patienten gilt die systemische Steroidtherapie für die Behandlung eines aktiven MC und einer Remissionsinduktion als effektiv. Kortikosteroide bleiben als Basistherapie für einen akuten Schub, der unter der sog. First-line Therapie (u. a. Antibiotika oder 5-ASA) nicht zu kontrollieren ist (89).

Darmruhigstellung sowie eine ausschließliche parenterale Ernährung wurden bei der Behandlung eines MC als effizient beschrieben, um den Ernährungsstatus zu verbessern sowie eine Remission zu induzieren (90). Die POPO-positive Gruppe hat häufiger eine EET als die POPO-negative Gruppe erhalten (Tab. 11). Diese Therapieform wurde erst seit 2008 systematisch erfasst und seit dieser Zeit bei 32% neu erkrankten MC-Patienten angesetzt (91). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist gegenüber Steroiden sehr viel günstiger (92). Der Verzicht auf „normales Essen“ ist das größte Problem hinsichtlich der Akzeptanz. Die Patienten müssen dazu motiviert und während der EET engmaschig begleitet werden (21).

Thiopurine gelten als First-line-Immunmodulatoren zur Prävention eines Schubs bei MC mit moderater bis schwerer Erkrankungsaktivität. In einer pädiatrischen Studie wurde gezeigt, dass ein früher Einsatz von Thiopurinen bei 90% der Patienten zu einer steroidfreien Remission über 18 Monate führte (93). Über 60% der Patienten erhielten bereits im ersten Jahr der Erkrankung Thiopurine. In den ersten zwei Jahren haben die POPO-positiven Patienten häufiger Thiopurine erhalten (Tab. 11).

4.6. Einfluss der einzelnen Prädiktoren auf das Outcome

4.6.1. Operationsnotwendigkeit

Etwa ein Drittel der pädiatrischen MC-Patienten wurde innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnosestellung operiert (94). Operationen bei MC-Patienten sind mit einer hohen Morbidität und einer langfristig hohen Komplikationsrate von bis zu 77% verbunden (95). Nach den Daten der vorliegenden Arbeit müssen in den ersten beiden Jahren die Patienten mit Strikturen bzw. penetrierender Erkrankung am häufigsten operiert werden (Abb. 4). Der Anteil an Operationen an unseren Patienten ist mit 28% im Vergleich zur Literatur (30-35%) niedriger (63). Alle Prädiktoren haben jedoch bezüglich der Operationsnotwendigkeit einen niedrigen positiven Prädiktivwert (unter 35%; Tab. 12).

Blackburn et al. berichteten über das operative Outcome von pädiatrischen MC-Patienten. 69 MC-Patienten (mittleres Alter 13,8 Jahre bei der Diagnose) wurden in diese Studie eingeschlossen. Die häufigsten Indikationen für die Operation waren eine strikturierende Erkrankung mit 60% und ein persistierender Lumenbefall. Bei 22% der Patienten führte der Eingriff zu frühen Komplikationen, während das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs bei ca. 15% Risiko lag. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die operative Intervention zwar mit einer Besserung des BMIs der Patienten, jedoch nicht mit Besserung der Körpergröße assoziiert ist (63).

4.6.2. Wachstumsstörung

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, dass nach den Patienten mit initialer schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4), die Gruppe mit strikturierender oder penetrierender Erkrankung (POPO 6) im Verlauf am häufigsten eine Wachstumsstörung entwickelte. Der positive Prädiktivwert lag –außer bei Patienten mit bereits bekannter schwerer Wachstumsretardierung (POPO 4) – bei weniger als 38% (Tab. 13). Die Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2) hatten zwar im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten signifikant häufiger eine Wachstumsstörung, doch kann diese in der vorliegenden Arbeit als aussagekräftiger Prädiktor nicht bestätigt werden. Sowohl der Entzündungsprozess als auch die Mangelernährung tragen zur niedrigen

Körpergröße bei. Die Krankheitsaktivität zu unterdrücken bleibt als wichtigste Maßnahme um eine Wachstumsstörung bei MC-Patienten zu behandeln. Aktuelle Studien zeigen, dass die Patienten von dem Einsatz von Wachstumshormon sowie IGF-1 gegenüber den Patienten, die eine refraktäre Erkrankung haben, profitieren (96).

4.6.3. Entwicklung von Abszessen, Fisteln oder Stenosen

Auch hinsichtlich der Entwicklung von Abszessen, Fisteln oder Stenosen konnten die Kriterien als relevante Prädiktoren nachgewiesen werden. Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2) und mit ausgedehnter Erkrankung (POPO 3) entwickelten im Vergleich zu den POPO-negativen Patienten signifikant häufiger Abszesse, Fisteln oder Stenosen ($p < 0,01$), hatten jedoch jeweils einen niedrigen PPV ($<16\%$) (Tab. 14). Hier zeigte sich die Schwäche der vorliegenden Studie, dass einige Outcome-Kriterien den untersuchten Prädiktoren entsprechen. Ca. 9,4 – 21% der Patienten entwickeln in 10 Jahren Follow-up-Zeit eine perianale Erkrankung mit Fistel- oder Abszessbildung (97). Faktoren, die zur Entwicklung von Abszessen, Fisteln oder Stenosen bei MC-Patienten beitragen, wurden in der Literatur nicht beschrieben.

4.6.4. Einsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin)

Thiopurine werden als Immunmodulatoren bei MC mit einer moderaten bis schweren Erkrankungsaktivität verabreicht, um eine Remission zu erhalten. Zur Remissionsinduktion erscheinen sie jedoch nicht geeignet (10). Über 60% der in dieser Arbeit aufgenommenen Patienten hatten bereits im ersten Jahr der Erkrankung Thiopurine erhalten (Tab. 11). Die Patienten mit persistierend schwerer Erkrankung (POPO 2), mit ausgedehnter Erkrankung (POPO 3) und mit perianaler Erkrankung (POPO 7) zeigten einen PPV von über 70% (Tab. 15). Bei den Patienten mit extremer Wachstumsretardierung wurde jedoch eine Zunahme des Azathioprin-Einsatzes beobachtet. Bis auf die Krankheitsaktivität sind in der Literatur keine weiteren spezifischen Kriterien beschrieben, bei denen die Immunmodulatoren eingesetzt werden sollen. Die vorliegende Studie kann die drei obengenannten Kriterien hinsichtlich des Einsatzes von Immunmodulatoren als relevante Prädiktoren bestätigen.

4.6.5. TNF- α -Antikörper (Infliximab)

In der vorliegenden Arbeit konnten keine relevanten Prädiktoren für den Infliximab-Einsatz ermittelt werden (Tab. 17). Die Unterschiede zu den POPO-negativen Patienten waren ebenfalls nicht signifikant, auch wenn im 2. Beobachtungsjahr ein deutlicher Anstieg des Infliximab-Einsatzes bei Patienten mit strikturierender oder penetrierender Erkrankung (POPO6) beobachtet werden konnte (Abb. 9).

In vielen aktuellen Publikationen wurde über Vorteile einer TNF- α -Antikörper-Therapie bei Patienten mit einer moderaten bis schweren Krankheitsaktivität berichtet; diese Patienten sollen vor allem bei frühzeitigem Einsatz von einer sog. „top-down“-Strategie profitieren (98, 99). Es wurde ebenfalls von der Effektivität einer Infliximab-Therapie bei Patienten mit Perianalerkrankung berichtet (11, 100).

Dupont-Lucas et al. untersuchten in einer großen retrospektiven Studie mit 101 MC-Patienten, die Infliximab erhielten, ob es Prädiktoren für ein gutes Ansprechen der Infliximab-Therapie gibt. Sie kamen zum Ergebnis, dass die Patienten mit wenigen Fisteln, einem niedrigen initialen Harvey-Bradshaw-Index oder einer langen Duration der Erkrankung das beste Outcome unter Infliximab-Therapie haben (101).

In den aktuellen ESPGHAN/ECCO-Leitlinien wurde ebenfalls bei den genannten negativen Prädiktoren eine Infliximab-Therapie empfohlen. Weitere Untersuchungen diesbezüglich sind notwendig.

4.6.6. Extraintestinale Manifestation (EIM)

EIM wird bei ca. einem Viertel der pädiatrischen CED-Patienten beobachtet. Bei MC ist die Prävalenz sogar höher. Die Erkrankungsaktivität ist mit dem Auftreten der EIM assoziiert (102). Die häufigsten EIMen waren Arthritis (26%) und Stomatitis aphtosa (21%). Patienten, die bei der Diagnose älter waren, haben häufiger EIMen als die jüngeren Patienten. Außerdem wurde von Jose et al. festgestellt, dass bei EIMen eine leichte Mädchenwendigkeit besteht (103).

Die vorliegende Studie unterstützt mit ca. 18% bei der POPO-negativen Gruppe und ca. 23% bei POPO-positiven Patienten mit EIM bei der Erstmanifestation die Daten (Tab. 10). Im Verlauf entwickelten die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung sowie die Patienten mit strikturierender Erkrankung am häufigsten eine EIM (60% bzw. 47%; Abb. 10). Für die Entwicklung einer EIM haben die Patienten mit schwerer Wachstumsretardierung den höchsten positiven Prädiktwert (73,3%) und die höchste Spezifität (99,2%) (Tab. 18). Diese Assoziation ist nach unserer Kenntnis in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

4.7. Früheinsatz von Immunmodulatoren und Anti-TNF- α -Antikörpern

4.7.1. Immunmodulatoren (IM)

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten bei einem frühen Einsatz von Immunmodulatoren einen Vorteil gegenüber den Patienten haben, die erst später dieses Medikament erhalten. Weniger Patienten mussten operiert werden (Tab. 19), weniger Patienten hatten eine Wachstumsstörung (Tab. 20) und eine EIM (Tab. 22) und weniger Patienten entwickelten einen Abszess oder eine Stenose (Tab. 21).

In einer pädiatrischen prospektiven Studie wurden 247 Patienten beobachtet und in zwei Gruppen (Früheinsatz [< 3 Monate] und Späteinsatz von Immunmodulatoren [3–12 Monate]) eingeteilt. Untersucht wurde das Outcome bezüglich Remission, Steroidbedarf, Infliximab-Therapie, Hospitalisierung sowie MC-assoziiierter Operationen. Es zeigte sich, dass die Patienten mit Früheinsatz von IM seltener Steroide benötigten und eine niedrigere Hospitalisierungsrate aufwiesen (104).

In einer multizentrischen Studie (CONNECT= CrOhn's disease cliNical NEtwork and CohorT) mit erwachsenen Patienten wurden 1.157 Patienten unter Immunmodulatoren-Therapie analysiert. Dabei wurde die Rate von Darmoperationen, abdominalen Komplikationen und der Hospitalisierungsrate zwischen den Patienten mit Früheinsatz von Immunmodulatoren und der konventionellen Gruppe verglichen. In der Multivarianzanalyse ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Verzögerung der Komplikation und des OP-Zeitpunktes (105) und bestätigte somit, dass die Patienten mit Früheinsatz von Immunmodulatoren profitieren.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob die POPO-positiven Patienten von dem Früheinsatz von Immunmodulatoren mehr profitieren als die POPO-negativen Patienten. Dabei wurde bei der Entwicklung von Abszessen, Fisteln und Stenosen ein signifikanter Unterschied beobachtet.

Mossop et al. empfahlen nach ihrer retrospektiven Studie mit 156 pädiatrischen CED-Patienten (93 MC, 47 CU sowie 16 CI) den Früheinsatz von Azathioprin bei den Patienten mit intravenösem Steroidbedarf zur Remissionsinduktion. In dieser Studie konnten keine weiteren Prädiktoren für Azathioprinbedarf identifiziert werden (106).

Bezüglich der Remission konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Früh-(≤ 3 Monate nach der Diagnosestellung) und Späteinsatz des Azathioprin festgestellt werden ($p=0,07$; Tab. 23).

4.7.2. TNF- α -Antikörper

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei einem frühen Einsatz von Immunmodulatoren, zeigte sich bei Patienten mit einem frühen Einsatz von TNF- α -Antikörpern ein besseres Outcome bezüglich des MC-assoziierten OP-Bedarfs (Tab. 24), des Auftretens von Abszessen oder Stenose (Tab. 26), des Vorliegens einer Wachstumsstörung (Tab. 25) und auch einer EIM (Tab. 27). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Grund war möglicherweise, dass die Zahl der Patienten mit Infliximab-Therapie für eine entsprechende Auswertung zu klein ist (143 Patienten).

Lee et al untersuchten die Effektivität von Remissionserhaltung zwischen Top-down- und Step-up-Strategien. Die Patienten mit der Top-down-Strategie erhielten Infliximab innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnosestellung. Es zeigte sich, dass der einzige signifikante Faktor für eine Remission über 3 Jahre der Zeitpunkt der Infliximabgabe war. Sie befürworten den Früheinsatz von Infliximab bei pädiatrischen MC-Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität (99).

In der vorliegenden Studie konnte bei kleiner Fallzahl bezüglich der Remission ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Früh-(≤ 3 Monate nach der Diagnosestellung) und Späteinsatz des Infliximab gezeigt werden ($p=0,07$; Tab. 28).

4.8. Weitere mögliche Prädiktoren

Weder Osteoporose noch eine tiefe Ulzeration, die durch ECCO/ESPGHAN-Leitlinie als weitere möglichen Prädiktoren für schlechtes Outcome eines MC genannt werden, können nach der Datenstruktur von CEDATA-GPGE untersucht werden. Weitere Untersuchungen zur Rolle dieser Kriterien als Prädiktoren werden benötigt. Diese Informationen sollen eventuell in der Zukunft auch bei der Datenerhebung des CEDATA-GPGE-Registers erfragt werden.

Eine Studie mit erwachsenen MC-Patienten aus Südafrika kam zu dem Ergebnis, dass ein niedriger Vitamin-D-Status mit einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert ist (107).

In der skandinavischen Studie mit 45 Patienten berichteten Ideström et al. (2014), dass der Nachweis der epitheloiden Granulomen mit einer kurzen Zeit zur Initiierung einer immunmodulatorischen Therapie assoziiert war und als mögliches Zeichen einer schweren Erkrankung erschien (108).

Russel et al. erforschten die Rolle der Nukleotidpolymorphismen in den NOD2/CARD15-Genen bei der Krankheitsentstehung und der Phänotypentwicklung bei den schottischen *early-onset* CED-Patienten. Die Einzelnukleotid-Polymorphismen waren R702W, G908R und Leu1007finsC. In der Studie wurden 1.006 Personen untersucht. Davon waren 247 CED-Patienten, die bei der Diagnosestellung jünger als 16 Jahre waren, sowie 414 Eltern und 245 Kontrollpersonen. Die Studie zeigte, dass die NOD2/CARD15-Varianten eine eindeutige, jedoch relativ kleine Rolle bei der Entstehung eines MC (PAR 7,9%), aber einen großen Einfluss auf den Phänotyp der Erkrankung aufwiesen. Insbesondere zeigten diese Varianten eine Assoziation mit der Schwere der Erkrankung und der Notwendigkeit einer Operation (109). Posovszki et al. unterstützten diese Aussage mit dem Ergebnis ihrer Studie (85 pädiatrische und 117 im Erwachsenenalter manifestierte CD-Patienten). Das Vorliegen der Haupt-NOD2-Varianten bei CED-Patienten ist laut dieser Studie mit einer Osteoporose, einem Untergewicht, einer höheren Krankheitsaktivität, sowie einem Bedarf an intensiveren immunsuppressiven Therapien assoziiert. Die Autoren empfahlen deshalb, die Patienten mit NOD2-Genvarianten frühzeitig intensiv zu behandeln (110).

Eine andere Studie konnte keine Relevanz beim Therapieansprechen auf systemische Steroide oder Azathioprin oder Infliximab zwischen Patienten mit und ohne NOD-

Variation feststellen. Somit hat die Bestimmung der Genetik laut dieser Studie keine therapeutische Konsequenz (111).

5. Zusammenfassung

ECCO/ESPGHAN veröffentlichte 2014 Leitlinien zur Behandlung von MC. Dabei wurden sieben Prädiktoren für negative Verläufe eines MC angeführt (10). Diese Kriterien waren: tiefe Ulzeration im Kolon bei der Endoskopie, persistierend schwerer Verlauf trotz adäquater Therapieinduktion extensiver Darmbefall (Panenteritis), schwere Wachstumsretardierung, schwere Osteoporose, Strikturbildung und penetrierende Erkrankungen sowie perianale Erkrankungen. Diese Kriterien werden als POPO für Predictors for Poor Outcome abgekürzt. Diese Arbeit überprüft diese Kriterien in einem großen pädiatrischen Kollektiv von MC-Patienten (CEDATA-GPGE).

Ca. 72 % der Patienten haben mindestens ein POPO-Kriterium erfüllt. Diese Patienten sind im Vergleich zu den Patienten, die keine POPO-Kriterien aufweisen, signifikant jünger und hatten einen deutlich höheren PCDAI. Sie hatten als Initialsymptome bis zur Diagnosestellung häufiger Bauchschmerzen, einen Gewichtsstillstand, eine Wachstumsstörung, Fieber, Anämie, einen Leistungsknick, Appetitlosigkeit und EIM angegeben. Diese Patienten wurden im ersten Jahr häufiger mit Kortikosteroiden, 5-ASA, Immunmodulatoren, TNF- α -Antikörpern, Antibiotika und EET behandelt. Die POPO-positiven Patienten scheinen im Vergleich zu den POPO-negativen vom Früheinsatz von Immunmodulatoren bezüglich der Operationsrate mehr zu profitieren.

Bei den Patienten, die innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung eine immunmodulatorische Therapie erhielten, konnten signifikante Unterschiede bezüglich des Outcomes beobachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die POPO-Kriterien bei einigen Outcome-Kriterien einen PPV von über 70% haben und somit als Prädiktoren solcher negativen Verläufe möglicherweise geeignet sind. Bei den Patienten, die bei der Diagnosestellung mindestens eines dieser Kriterien erfüllen, sollte mit einem negativen Verlauf gerechnet und evtl. frühzeitig mit der Behandlung mit Immunmodulatoren (<3 Mo.) begonnen werden.

6. Summary

In the latest consensus guidelines (ECCO/ESPGHAN) of medical management of Pediatric Crohn's disease, there are seven factors to be considered as potential Predictors of Poor Outcomes (POPO). These are: deep colonic ulcerations on endoscopy, persistent severe disease, despite adequate induction therapy, extensive (pan-enteric) disease, marked growth retardation, severe osteoporosis, stricturing and penetrating disease and severe perianal disease. This study has analysed five of the seven factors from large Pediatric Data from German's register for Inflammatory Bowel Disease (IBD) (CEDATA-GPGE)

About 72% of the patients showed at least one of the five analysed POPO-factors (POPO-positive). This group of patients were significantly younger and had higher PCDAI-Scores than the POPO-negative group. At the time of diagnosis most of the initial symptoms were often: stomach ache, weight stagnation, growth problems, fever, anemia, fatigue, lost of appetite and extraintestinal manifestations

Initially during the first year, the POPO-positive patients were more often treated with Corticosteroids, 5-ASA, immunomodulators, anti-TNF- α , antibiotic and exclusive enteral nutrition, than the POPO-negative patients. It has also shown that the POPO-positive patients benefit more from early treatment with immunomodulator Azathioprine.

All patients who are treated early with immunomodulators, within three months after diagnosis, appear to benefit more and have significantly better outcomes compared to those who are not.

This study confirms that certain factors, that are mentioned by ECCO/ESPHGAN, can be used as predictors of poor outcomes of Pediatric Crohn's disease. They show a positive predictive value of more than 70%. Patients, who are showing at least one of the factors mentioned above tend to have a poor outcome and should be treated earlier with immunomodulators.

7. Literaturverzeichnis

1. 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;17(1):423–39. *Inflammatory Bowel Disease* 2011; 17(1):423–9.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 2007; 5(12):1424–9.
3. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008:660–7.
4. Neurath MF TSP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; (11):1619–35.
5. Rismo R, Olsen T, Ciu G, Paulssen EJ, Christiansen I, Florholmen J. The effect of adalimumab for induction of endoscopic healing and normalization of mucosal cytokine gene expression in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; (47):1200–10.
6. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3):650–6.
7. Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease--modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; (28):76–87.
8. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2011; 143(2):365-74.e2.
9. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF et al. Safety of Infliximab Treatment in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 39(3):265–9.

10. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2014; 8(10):1179–207.
11. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard J, Morali A, Maurage C, Giniès J et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15(3):388–94.
12. Martini GA. Zur Geschichte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen(Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn). *Internist* 1991; (32):505–10.
13. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2011; 158: 1988; (10):286–97.
14. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; (99):1323–9.
15. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its Distinction from Ulcerative Colitis. *Gut* 1960; (1):87–105.
16. Rodeck und Zimmer. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*: Springer; 2012.
17. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1):46-54.e42; quiz e30.
18. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C. Incidence, Clinical Presentation and Location at Diagnosis of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in Northern France (1988--1999); 2005(41):49–55.
19. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009; 58(11):1490–7.
20. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *The Journal of pediatrics* 2005; 146(1):35–40.

21. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, Laffolie J de, Keller K et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Deutsches Ärzteblatt international* 2015; 112(8):121–7.
22. Binder V, Orholm M. Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *Nether J Med* 1996; (48):53–6.
23. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991; (324):84–8.
24. Curran M, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, MacPherson AJ et al. Genetic Analysis of Inflammatory Bowel Disease in a Large European Cohort Supports Linkage to Chromosome 12 and 16. *Gastroenterology*. 1998; 115: 1998; (115):1066–71.
25. Lesage S, Zouali H, Colombel JF, Belaiche J, Cezard JP, Tysk C et al. Genetic analysis of chromosome 12 loci in Crohn's disease. *Gut* 2000; (47):787–91.
26. Hampe J, Shaw SH, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S et al. Linkage of Inflammatory Bowel Disease to Human Chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 1999; (65):1647–55.
27. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; (347):1212–7.
28. Braegger C, MacDonald TT. Immune mechanisms in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Allergy* 1994; (72):135–41.
29. E Lindberg, G Jarnerot, B Huitfeldt. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; (33):779–82.
30. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008; (103):2925–31.
31. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; (16):137–51.

32. 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; (80):1342–52.
33. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases* 2011; 17(6):1314–21.
34. Escher JC. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis—The Porto Criteria 2005; (41):1–7.
35. Böcker, Denk, Heitz. *Pathologie*. 2.th ed.: Urban und Fischer; 2001.
36. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; (31):8–15.
37. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008; 27(4):293–307.
38. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
39. Heuschkel R. Synergy Between Immunosuppressive Therapy and Enteral Nutrition in the Management of Childhood Crohn's Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2005; 29(4 suppl):160-5.
40. Frivolt K, Schwerd T, Werkstetter KJ, Schwarzer A, Schatz SB, Bufler P et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014; 39(12):1398–407.
41. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 171-189, 2004; (33):171–89.
42. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; (96):23–43.
43. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln: Karow; 2005.

44. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: asystematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; (106):661–73.
45. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, Lerer T, Bousvaros A, Carvalho R et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15(3):383–7.
46. Geary RB BML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; (13):563–7.
47. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr*; (117):809–14.
48. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013; 56(3):333–40.
49. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou C, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *The American Journal of Gastroenterology* 2005; 100(10):2239–47.
50. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ, Frampton CMA, Geary RB, Barclay ML et al. Pharmacoeconomic Analyses of Azathioprine, Methotrexate and Prospective Pharmacogenetic Testing for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(8):767–81.
51. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998;132(5):830–5. 1998; (132):830–5.
52. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; (51):714–7.

53. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; (102):2804–12.
54. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; (12):1053–7.
55. Nathan DM, Iser JH, Gibson PR. A single center experience of methotrexate in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008; 23(6):954–8.
56. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014;164:231–6. 2014; (164):231–6.
57. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132(3):863-73; quiz 1165-6.
58. Kierkus J, Dadalski M, E OG, Wegner A, Gorczewska M. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495–500. 2012; (24):495–500.
59. Bie CI de, Escher JC, Ridder L de. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18(5):985–1002.
60. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1:i36-58.
61. van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude, C Janneke, Sturm A, Vos M de et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2010; 4(1):63–101.
62. Hojsak I, Kolacek S, Hansen LF, Bronsky J, Piekkala M, Lionetti P et al. Long-term outcomes after elective ileocecal resection in children with active localized Crohn's disease—a multicenter European study. *Journal of pediatric surgery* 2015; 50(10):1630–5.

63. Blackburn SC, Wiskin AE, Barnes C, Dick K, Afzal NA, Griffiths DM et al. Surgery for children with Crohn's disease: indications, complications and outcome. *Archives of disease in childhood* 2014; 99(5):420–6.
64. Timmer A, Behrens R, Buderus S. Childhood onset inflammatory bowel disease: Predictors of delayed diagnosis from the CEDATA german-language pediatric inflammatory bowel disease Registry. *J Pediatr* 2011; (158):467–73.
65. Müller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, Arato A, Varkonyi A, Nemes E et al. Baseline Characteristics and Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2016; 62(1):50–5.
66. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, Zemel BS, Thayu M, Burnham JM et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 136(1):123–30.
67. Bie CI de, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory bowel diseases* 2013; 19(2):378–85.
68. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflammatory bowel diseases* 2008; 14 Suppl 2:S9-11.
69. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflammatory bowel diseases* 2007; 13(5):620–8.
70. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; (105):1893–900.
71. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2009; 6(9):513–23.
72. E Louis. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; (49):777–82.
73. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA et al. Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients. *Inflammatory bowel diseases* 2010; 16(4):638–44.

74. Compton GL, Bartlett M. Perianal disease in pediatric Crohn disease: a review of MRI findings. *Pediatric radiology* 2014; 44(10):1198-208; quiz 1195-7.
75. Lee GJ, Kappelman MD, Boyle B, Colletti RB, King E, Pratt JM et al. Role of sex in the treatment and clinical outcomes of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; (55):701–6.
76. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, Delaffolie J, Keller K et al. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei pädiatrischen Patienten: Charakterisierung von neuerkrankten Patienten aus dem Register CEDATA-GPGE. *Deutsches Ärzteblatt* 2015; 112(8):121–7.
77. Polito II JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; (111):580–6.
78. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K et al. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014; 26(11):1234–9.
79. Ledder O, Catto-Smith AG, Oliver MR, Alex G, Cameron DJS, Hardikar W. Clinical patterns and outcome of early-onset inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014; 59(5):562–4.
80. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller K et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *The Journal of pediatrics* 2011; 158(3):467-473.e2.
81. Müller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, Arato A, Varkonyi A, Nemes E et al. Baseline Characteristics and Disease Phenotype In Inflammatory Bowel Disease Results of A Paediatric IBD Cohort. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2016; (2):50–5.
82. Schechter A, Griffiths C, Gana JC, Shaoul R, Shamir R, Shteyer E et al. Early endoscopic, laboratory and clinical predictors of poor disease course in paediatric ulcerative colitis. *Gut* 2015; 64(4):580–8.

83. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study. *The Journal of pediatrics* 2003; 143(4):525–31.
84. Bufler P, Gross M, Uhlig HH. Recurrent abdominal pain in childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2011 2011; (108):295-204.
85. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2015; 6(2):33–42.
86. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebocontrolled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; (2):379–88.
87. Friswell M, Campbell B, Rhodes J. The role of bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gut and liver* 2010; 4(3):295–306.
88. Hildebrand H, Berg NO, Hoevens J, Ursing B. Treatment of Crohn's disease with metronidazole in childhood and adolescence.: Evaluation of a six months trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; (4):19–25.
89. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121(2):255–60.
90. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME. Home parenteral nutrition in children with Crohn's disease: an effective management alternative. *Gastroenterology* 1979; (77):272–9.
91. Frivolt K, Schwerd T, Werkstetter KJ. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; (39):1398–407.
92. Levine A, Turner D, Pfeffer GT. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group „growth relapse and outcomes with therapy“ (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; (20):278–85.

93. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengliné H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2011; 17(10):2138–43.
94. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135(4):1106–13.
95. Piekkala M, Pakarinen M, Ashorn M, Rintala R, Kolho K. Long-term outcomes after surgery on pediatric patients with Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013; 56(3):271–6.
96. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;11(10):601-10 2014; (11):601–10.
97. Horsthuis K, Stoker J. MRI of perianal Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 183:1309–1315.
98. Lissy de Ridder, Marc A. Benninga, Jan A. J. M. Taminiau. Infliximab as First-Line Therapy in Severe Pediatric Crohn Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2006; (43):388Y390.
99. Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015; 60(6):737–43.
100. Cezard J, Nouaili N, Talbotec C, Hugot J, Gobert J, Schmitz J et al. A Prospective Study of the Efficacy and Tolerance of a Chimeric Antibody to Tumor Necrosis Factors (Remicade) in Severe Pediatric Crohn Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003; 36(5):632–6.
101. Dupont-Lucas C, Dabadie A, Alberti C, Ruemmele FM. Predictors of response to infliximab in paediatric perianal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014; 40(8):917–29.
102. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010; 51(2):140–5.

103. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15(1):63–8.
104. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflammatory bowel diseases* 2008; 14(7):949–54.
105. Kim B, Cheon JH, Moon HJ, Park YR, Ye BD, Yang S et al. Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: Results from the CONNECT study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2016; (31):126–32.
106. Mossop H, Davies P, Murphy MS. Predicting the need for azathioprine at first presentation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; (47):123–9.
107. Raffner Basson A, Swart R, Jordaan E, Mazinu M, Watermeyer G. Vitamin D Deficiency Increases the Risk for Moderate to Severe Disease Activity in Crohn's Disease Patients in South Africa, Measured by the Harvey Bradshaw Index. *J Am Coll Nutr.* 2015; (2):1–12.
108. Idestrom M, Rubio CA, Onelöv E, Henter JI, Fagerberg UL, Finkel Y. Pediatric Crohn's disease from onset to adulthood: granulomas are associated with an early need for immunomodulation. *Scand J Gastroenterol* 2014; (49):950–7.
109. Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC et al. Genotype-phenotype analysis in childhood-onset Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; (11):955-64.
110. Posovszky C1, Pfalzer V, Lahr G, Niess JH, Klaus J, Mayer B et al. Age-of-onset-dependent influence of NOD2 gene variants on disease behaviour and treatment in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2013; (2):77.
111. Weiss B, Lebowitz O, Fidler HH, Maza I, Levine A, Shaoul R et al. Response to medical treatment in patients with Crohn's disease: the role of NOD2/CRAD15, disease phenotype, and age of diagnosis. *Dig Dis Sci.* 2010; (55):1674-80.

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtpatientenkollektiv in der Studie

Abbildung 2: Verteilung des Alters bei der Diagnose

Abbildung 3: Verteilung von PCDAI-Score

Abbildung 4: Operation im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 5: Wachstumsverzögerung im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 6: Entwicklung von Abszess, Stenose oder Fistel im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 7: Keine Remission über 1 Jahr im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 8: Einsatz von Immunmodulatoren im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 9: Einsatz von TNF- α -Antikörpern im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 10: Auftreten von EIM im Verlauf von 5 Jahren

Abbildung 11: Einsatz von Azathioprin

Abbildung 12: Einsatz von Infliximab

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des MC bei Erstmanifestation

Tabelle 2: Paris-Klassifikation des Morbus Crohn

Tabelle 3: Übersicht Glukokortikoidnebenwirkungen

Tabelle 4: Einzelne POPO-Kriterien

Tabelle 5: Anteil der POPO-positiven Patienten im Verlauf

Tabelle 6: Geschlecht des Patientenkollektivs

Tabelle 7: Alter des Patientenkollektivs

Tabelle 8: Latenzzeit der Diagnose

Tabelle 9: PCDAI-Score

Tabelle 10: Symptome bis zur Diagnosestellung

Tabelle 11: Therapie der POPO-positiven und –negativen Patienten im Verlauf von 5 Jahren

Tabelle 12: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Operation über die gesamte Beobachtungszeit

Tabelle 13: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Wachstumsstörung über die gesamte Beobachtungszeit

Tabelle 14: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Entwicklung von Abszess, Stenose oder Fistel über die gesamte Beobachtungszeit

Tabelle 15: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Verlauf ohne Remission über 1 Jahr über die gesamte Beobachtungszeit

Tabelle 16: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Einsatz von Immunmodulatoren über die gesamte Beobachtungszeit

Tabelle 17: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Einsatz von TNF- α -Antikörpern während der gesamten Beobachtungszeit

Tabelle 18: Statische Kriterien der einzelnen Prädiktoren für Entwicklung von EIM während der gesamten Beobachtungszeit

Tabelle 19: Operationszahl bei Patienten unter Azathioprintherapie

Tabelle 20: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie mit Wachstumsstörung

Tabelle 21: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie mit Abszess, Fistel oder Stenose

Tabelle 22: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie mit EIM

Tabelle 23: Anzahl von Patienten unter Azathioprintherapie, die keine Remission über 1 Jahr haben

Tabelle 24: Operationszahl von Patienten unter Infliximabtherapie

Tabelle 25: Patientenzahl unter Azathioprintherapie mit Wachstumsstörung

Tabelle 26: Patientenzahl unter Azathioprintherapie mit Abszess, Fistel oder Stenose

Tabelle 27: Patientenzahl unter Azathioprintherapie mit EIM

Tabelle 28: Anzahl von Patienten unter Infliximabtherapie, die keine Remission unter 1 Jahr haben

Tabelle 29: Outcomes bei Früh-/Späteinsatz von TNF- α -Antikörpern ab 2008

Tabelle 30: Unterschiede der Outcomes zwischen POPO-positiven und -negativen Patienten mit Früheinsatz von Immunmodulatoren

Tabelle 31: Unterschiede der Outcomes zwischen POPO-positiven und -negativen Patienten mit Früheinsatz von TNF- α -AK

8.3. PCDAI

History (Recall, 1 week)

Abdominal pain:

None _____ (0)
Mild-Brief, does not interfere with activities _____ (5)
Mod/severe-daily, longer lasting, affects activities, nocturnal _____ (10)

Stools: (per day)

0-1 liquid stools, no blood _____ (0)
Up to 2 semi-formed with small blood, or 2-5 liquid _____ (5)
Gross bleeding, or > 6 liquid, or nocturnal diarrhea _____ (10)

Patient Functioning, General Well-Being (Recall, 1 week)

No limitation of activities, well _____ (0)
Occasional difficulty in maintaining age appropriate activities, below par _____ (5)
Frequent limitation of activity, very poor _____ (10)

Laboratory

HCT (%)	<u><10yrs:</u>	> 33 _____ (0)	<u>11-14M:</u>	≥ 35 _____ (0)
		28-32 _____ (2,5)		30-34 _____ (2,5)
		< 28 _____ (5)		< 28 _____ (5)
	<u>11-19F:</u>	≥ 34 _____ (0)	<u>15-19M:</u>	≥ 37 _____ (0)
		29-33 _____ (2,5)		32-36 _____ (2,5)
		< 29 _____ (5)		< 32 _____ (5)

ESR (mm/hr) < 20 _____ (0)
20-50 _____ (2,5)
> 50 _____ (5)

Albumin (g/dl) ≥ 3,5 _____ (0)
3,1-3,4 _____ (2,5)
≤ 3,0 _____ (5)

Examination

Weight

Weight gain or voluntary weight stable/loss _____ (0)
Involuntary weight stable, weight loss 1-9% _____ (5)
Weight loss $\geq 10\%$ _____ (10)

Height

At Diagnosis:

< 1 channel decrease _____ (0)
 ≥ 1 , < 2 channel decrease _____ (5)
> 2 channel decrease _____ (10)

or

Follow-up:

Height velocity $\geq -1SD$ _____ (0)
Height velocity < -1SD, > -2SD _____ (5)
Height velocity $\leq -2SD$ _____ (10)

Abdomen

No tenderness, no mass _____ (0)
Tenderness, or mass without tenderness _____ (5)
Tenderness, involuntary guarding, definite mass _____ (10)

Perirectal disease

None, asymptomatic tags _____ (0)
1-2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness _____ (5)
Active fistula, drainage, tenderness, or abscess _____ (10)

Extra-intestinal Manifestations

(Fever $\geq 38,5$ for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, E. nodosum, P. gangrenosum)

None _____ (0)
One _____ (5)
 \geq Two _____ (10)

8.4. Erstmeldebogen der CEDATA-GPGE



CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED)
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

ERSTMELDEBOGEN


Name
 Vorname

Geburtsdatum (MM.JJJJ)
 Sex
 Geb.dat. Mutter (MM.JJJJ)

Postleitzahl

Patientenidentifikation

Vorstellungsdatum

Einverständniserklärung: ja nein 

Gewicht: kg Größe: cm Größe: cm (Mutter)
 Größe: cm (Vater)

Diagnose

Morbus Crohn
 Colitis ulcerosa
 Colitis indeterminata

Anamnese

Auftreten erster Symptome: / (Monat / Jahr)

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

Datum der Diagnosestellung: / (Monat / Jahr)

Diagnosestellung durch:
 Kindergastroenterologe
 Internist / Allgemeinmediziner
 anderer Kinderarzt
 Kinderchirurg / Chirurg
 Gastroenterologe, Erwachsene

Diagnosestellung in:
 Eigener Klinik/Praxis
 anderer Klinik
 (andere) Praxis

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

CED in der Familie: nein

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

(Version 01/08)

Unterschrift:

8.6. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Peter Zimmer bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Dr. med. Jan De Laffolie danke ich besonders für die Themenstellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Hilfsbereitschaft.

Bei Frau Dr. Claudia Wendt und Frau Tanja Weidenhausen möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Daten und Statistiken bedanken.

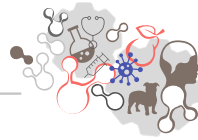
Bei Frau Prof. Sylvia Rudloff, Herrn Rouven Löbner, Frau Dr. med. Debby Budihardja, Frau Janina Härtle, Herrn Burkhardt Muth, möchte ich mich herzlich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Mann Ferry Tjiok und meiner besten Freundin Dr. med. Vicky Samuel bedanken, die mir immer zur Seite standen und mich während eines Tiefs unermüdlich neu motivierten.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken, für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6482-2



9 783835 196482 2