



Jan de Laffolie

Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland

Epidemiologische Forschung und Behandlungsdatenanalyse zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) im Kindes- und Jugendalter stellen eine wichtige Differenzialdiagnose in der kinderärztlichen Praxis dar, insbesondere bei Patienten mit chronischen Bauchschmerzen, Durchfällen, Hämatochezie, aber auch Wachstumsstörungen, Körpergewichtsverlust und Abgeschlagenheit sowie unklarem Fieber oder Anämie. Anhand der Häufigkeit solcher Beschwerden (wöchentliche Bauchschmerzen bei Kindern im Alter von 3 bis 10 Jahren bzw. 11 bis 17 Jahren in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [KiGGS]: 14,5 % bzw. 18,0 % [1]) muss auf ein gezieltes Vorgehen zur Vermeidung unnötiger endoskopischer Untersuchungen, aber auch unnötiger diagnostischer Latenz geachtet werden. Neben den klassischen klinischen Bildern der blutigen Durchfälle (rund 90 % bei Colitis ulcerosa [CU]) sowie der Bauchschmerzen mit Durchfall und Gewichtsverlust (77 % bzw. 64 % bei Morbus Crohn [MC]) muss auch bei extraintestinalen Manifestationen an eine CED gedacht werden. Hierzu zählen Arthritis, Uveitis, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen sowie Haut- und Schleimhautauffälligkeiten [2].

Zur differenzialdiagnostischen Abklärung gehören die Anamnese, die klinische Untersuchung (einschließlich analer Inspektion), die Labordiagnostik und die Abdomensonographie. Häufig emp-

fehlt sich die Bestimmung fäkaler Entzündungsmarker, wie z. B. des Calprotectins.

Epidemiologie

Trend

CEDs sind MC, CU und undeterminierte Kolitis („inflammatory bowel disease unclassified“, IBDU) und gehören zu den seltenen Erkrankungen, sind aber inzwischen weltweit mit stark steigenden Inzidenzen und Prävalenzen auf dem Vormarsch (■ Tab. 1; ■ Abb. 1; [3, 4]). Ein großer Teil der Zunahme findet im Bereich der CED mit Beginn im Kindes- und Jugendalter (pCED) statt. So hat sich in Kanada die Prävalenz in der ersten Dekade des neuen Jahrhunderts um 50 % erhöht, mit besonders starker Zunahme des MC [4]. Zuletzt wiesen 75 % der MC- und 60 % der CU-Studien weltweit auf steigende Inzidenzen hin; nur 6 % ermittelten stabile oder sinkende Inzidenzen der CU, keine einzige bei MC [5].

Während die Inzidenzen und Prävalenzen bei Kindern sowie in Entwicklungs- und Schwellenländern weiter steigen, scheint sich bei Erwachsenen in westlichen Industrieländern eine Stabilisierung der Häufigkeiten auf hohem Niveau einzustellen (z. B. Inzidenzrate der CU in Europa 24,3/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr, der MC 12,7/100.000 Kinder und Jugendliche *

Jahr; Inzidenzrate der CU in den USA 19,2/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr, der MC 20,2/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr; Prävalenzrate der CU in Europa 505/100.000, des MC 322/100.000; Prävalenzrate der CU in den USA 249/100.000, des MC 319/100.000; [5]).

» Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen treten immer häufiger bereits im Kindes- und Jugendalter auf

CED wird als multifaktoriell bedingte Erkrankung verstanden, die Entwicklung der Erkrankung hängt also abgesehen von einer genetischen Veranlagung von Umweltfaktoren und weiteren vermittelnden Faktoren, wie z. B. dem intestinalen Mikrobiom bzw. der individuellen immunologischen Situation, ab. Da Umweltfaktoren ihre Einflüsse auf einen jungen Menschen naturgemäß über einen kürzeren Zeitraum entfalten können als auf einen älteren Menschen, sind entsprechende Daten zur Erforschung der Interaktion verschiedener Risiken mit den genetischen Faktoren besonders vielversprechend.

Tab. 1 Inzidenz^a der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter (pCED) in Deutschland und weltweit

Autor, Jahr	Land oder Region	Alter (Jahre) der Studienteilnehmenden	Studienzeitraum	Inzidenz/ 100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr	Kommentar
Wittig (2019)	Deutschland	<18	2009	CED 13,65	Krankenkassendaten
			2012	CED 17,41 MC 10,6 CU 6,15	
Gottrand (1991)	Frankreich (Pas-de-Calais)	<17	1988	CED 3,1 MC 2,1 CU 0,5	Prospektiv
Ahmed (2006)	England	<16	1996–2003	CED 5,4 MC 3,6 CU 1,5	Prospektiv
Grieci (2009)	Kanada, Ontario	<18	1997–2001	CED 14,3 MC 3,5 CU 10,6	Retrospektiv
			2002–2006	CED 12,4 MC 6,0 CU 6,0	
Abramson (2010)	USA, Kalifornien	<18	1996	MC 2,2 CU 1,8	Abrechnungsdaten
			2006	MC 4,3 CU 4,9	

CED chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, *CU* Colitis ulcerosa, *MC* Morbus Crohn
^aAuszug, ausführliche Daten auf Anfrage beim Verfasser

Phänotypische Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

Es wurden deutliche phänotypische Unterschiede zwischen CED und pCED festgestellt. Die pCED manifestiert sich in ausgedehnterer Form als die CED. Rund zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen mit MC weisen eine Beteiligung des gesamten Kolons und von Teilen des Dünndarms (L3 in der Paris-Klassifikation) sowie rund die Hälfte eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts (L4a/L4b) auf. Beides kommt nur bei ca. einem Viertel bis einem Drittel der erwachsenen Betroffenen vor. Die CU geht ebenfalls in zwei Drittel der pädiatrischen Fälle mit einem ausgedehnten Umfang (E4 in der Paris-Klassifikation) einher, während bei Erwachsenen ein deutlich distaler Befall beschrieben wird (E1/E2; [2]).

Die Bedeutung der CED für Kinder und Jugendliche ist spezifisch mit den Gefahren einer beeinträchtigten körperlichen und psychosozialen Entwicklung und entsprechenden Folgen für die jeweilige Biografie verbunden. So

stellt die Wachstumsstörung ein wichtiges Symptom der MC dar, entweder ausgelöst durch die symptomassoziierte Hypoalimentation oder aufgrund der chronischen Entzündung. Mit Mangelernährung und chronischer Entzündung ist ein erhöhtes Osteoporoserisiko assoziiert [6].

» Die besondere Bedeutung der pCED liegt in der gefährdeten körperlichen und psychosozialen Entwicklung

Die Kinder, insbesondere von MC betroffene, fehlen signifikant häufiger in der Schule als gesunde Kinder (24 Fehltag vs. 5,1 Fehltag). Sie müssen im Rahmen von Schüben häufiger die Schultoiletten besuchen und nehmen seltener an außerschulischen Veranstaltungen und Sportaktivitäten teil. Eine Diskriminierung durch Restriktion der Toilettenbesuche oder negative Konsequenzen, die sich aus z. B. aufgrund von Biologikainfusionen erforderlichen Schulabwesenheiten ergeben,

auf die mündliche Beurteilung sind unbedingt zu vermeiden [7].

Eine weitere kritische Phase erkrankter Kinder und Jugendlicher stellt die *Transition*, also der Übergang aus dem pädiatrisch dominierten Versorgungssystem in das der Erwachsenen, dar. Diese Phase ist charakterisiert durch das zunehmende Autonomiebedürfnis des Jugendlichen bei gleichzeitig gesteigerter Risikobereitschaft für riskantes Verhalten, durch unzureichende Kompetenzen in der Navigation im Gesundheitswesen sowie Schwierigkeiten mit dem Selbstmanagement und der Terminwahrnehmung. Folgen sind die vermehrte Nutzung von Notaufnahmen und eine verminderte Unterstützung durch das für erwachsene Patienten ausgelegte System [8–10].

Im Unterschied zu Erwachsenen muss bei Kindern und Jugendlichen das *System der Familie* in den Fokus genommen werden. Die Sorge um die Erkrankung und ihre Auswirkungen auf die Zukunft im Allgemeinen sowie die Ausbildung im Speziellen beschäftigen 65 % resp. 50 % der Eltern. Es werden aber auch Sorgen um die berufliche Zukunft der Eltern selbst (44 %) und das generelle Familienleben sowie negative Effekte auf die finanzielle Situation (38 %), die gemeinsame Familienplanung (13 %) und die elterliche Beziehung (6 %) angegeben [11, 12]. Dies kann durch verminderte familiäre und elterliche Funktionen zur Rückkopplung an den Erkrankten mit vermehrtem Stress und verminderter Lebensqualität führen.

Kinder und Jugendliche mit CED verursachen durch häufigere Arztbesuche gerade um der Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie bis 5 Jahre später vermehrte Kosten im Gesundheitswesen. Der wichtigste „confounder“ in der Nutzung des Gesundheitswesens durch Kinder und Jugendliche mit CED ist der sozioökonomische Status. Kinder aus ärmeren Schichten verursachen signifikant höhere Kosten. Die direkten Kosten im amerikanischen Gesundheitssystem betragen für Kinder und Jugendliche mit CED etwa 30 % mehr als die Kosten für Erwachsene mit MC bzw. etwas mehr als doppelt so viel bei CU (10.000 US\$/Kind und Jahr vs. 8000 US\$/Erwachsene und

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00852-9>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. de Laffolie

Epidemiologische Forschung und Behandlungsdatenanalyse zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung

Schätzungen zufolge nehmen Inzidenz und Prävalenz der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) im Kindes- und Jugendalter stark zu. Deutschland zählt zu den Ländern mit den höchsten geschätzten Inzidenzraten weltweit, in den Jahren 2009: 13,65/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 15–20) und 2012: 17,41 (95 %-KI 15–20), sowie einer Prävalenz von 66,3/100.000 Kinder und Jugendliche im Jahr 2012.

Vor diesem Hintergrund ist die epidemiologische Erforschung von Umweltfaktoren, die bezüglich der Krankheitsentstehung bedeutsam und die veränderbar sind, dringend erforderlich. Da sich die CED im Kindes- und

Jugendalter phänotypisch und in ihrer Bedeutung von der des Erwachsenen unterscheidet, ist die Behandlungsdatenanalyse besonders wichtig. Auch sind Beeinflussungsumfang und -dauer im Kindesalter im Vergleich zum Erwachsenen leichter zu überblicken Vordringlich sind z. B. Einflussfaktoren aus den Bereichen Ernährung, Umwelteinflüsse, Lebensstil und intestinales Mikrobiom zu untersuchen, da sich präventive oder therapeutische Handlungsmöglichkeiten ableiten lassen könnten. Bisher ergibt sich ein sehr heterogenes Bild, sodass die gezielte Sammlung und Auswertung großer Datenbestände mithilfe moderner Methoden, z. B. in Patientenregistern, notwendig ist.

Patientenregister der Fachgesellschaften, wie z. B. CEDATA-GPGE®, dienen darüber hinaus der Qualitätsverbesserung der beteiligten Zentren durch Rückmeldung der Behandlungsergebnisse, der Etablierung eines kontinuierlichen Qualitätsverbesserungsprozesses und dem gemeinsamen Lernen aus den gewonnenen Daten. Dies wird exemplarisch anhand der Entwicklung des ImproveCareNow Network in den USA seit 2004 dargestellt.

Schlüsselwörter

Qualitätsverbesserung · Lernendes Gesundheitssystem · Register · Lebensstil · Gastrointestinales Mikrobiom

Epidemiological research and treatment data analysis for chronic inflammatory bowel diseases. Improvement in care of children and adolescents

Abstract

It is estimated that the incidence and prevalence of pediatric onset chronic inflammatory bowel disease (pIBD) are on the rise around the globe. Germany has one of the highest estimates of incidence worldwide, which in 2009 was 13.65/100,000 children and adolescents per year (95% confidence interval, CI 15–20) and in 2012 was 17.41 (95% CI 15–20). The prevalence was estimated to be 66.3/100,000 children and adolescents in 2012.

Against this background the epidemiological research of environmental factors, which are important with respect to disease emergence and can be influenced, is urgently needed. As pIBD is phenotypically and in importance different from that of adults, the analysis of

treatment data is particularly important. The extent of the influence and the duration in childhood are easier to oversee in comparison to adults.

Of high priority are, for example, influencing factors from the areas of nutrition, environmental influences, lifestyle and investigation of the intestinal microbiome from which preventive and therapeutic options for action could be derived. So far, the picture is very heterogeneous so that the targeted collection and evaluation of large databases with the help of modern methods, such as patient registers, are necessary.

Furthermore, patient registers of specialist societies, such as the CEDATA-GPGE® register of the Society for Pediatric Gastroenterology

and Nutrition (GPGE) also serve to improve the quality of care of participating centers by feedback on the treatment results, the establishment of a continuous quality improvement process and a mutual learning from the acquired data. This is exemplary illustrated by the development and concept of the ImproveCareNow network in the USA since 2004.

Keywords

Quality improvement · Learning health system · Registry · Lifestyle · Gastrointestinal microbiome

Jahr [MC] und 5000 US\$ [CU]). Dieser Unterschied nimmt mit zunehmender Behandlung mithilfe der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)-Antikörper ab [13].

Daten zu Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Die Datenlage bezüglich der pCED in Deutschland ist sehr spärlich. Während zu Inzidenz und Prävalenz von CED bei

Erwachsenen Daten aus Hessen für den Zeitraum 1962–1975, aus Baden-Württemberg für den Zeitraum 1970–1984 sowie aus Mühlheim, Essen, Oberhausen und Duisburg für den Zeitraum 1980–1995 vorliegen, existiert nur eine Studie des Zeitraums 2004–2006, die Kinder und Jugendliche aufgenommen hat. Hier wurden eine CED-Inzidenzrate von 11,0/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr (für Erwachsene und Kinder/Jugendliche zusammen, für MC

6,6/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr bzw. für CU 3,9/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr) sowie für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 744/100.000 festgestellt (MC 322/100.000 bzw. CU 412/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr; [14]).

In der zuletzt in Deutschland durchgeführten Studie zur Epidemiologie der pCED wurde anhand von Krankenkassendaten für das Jahr 2009 eine der höchsten weltweiten Inzidenzraten von

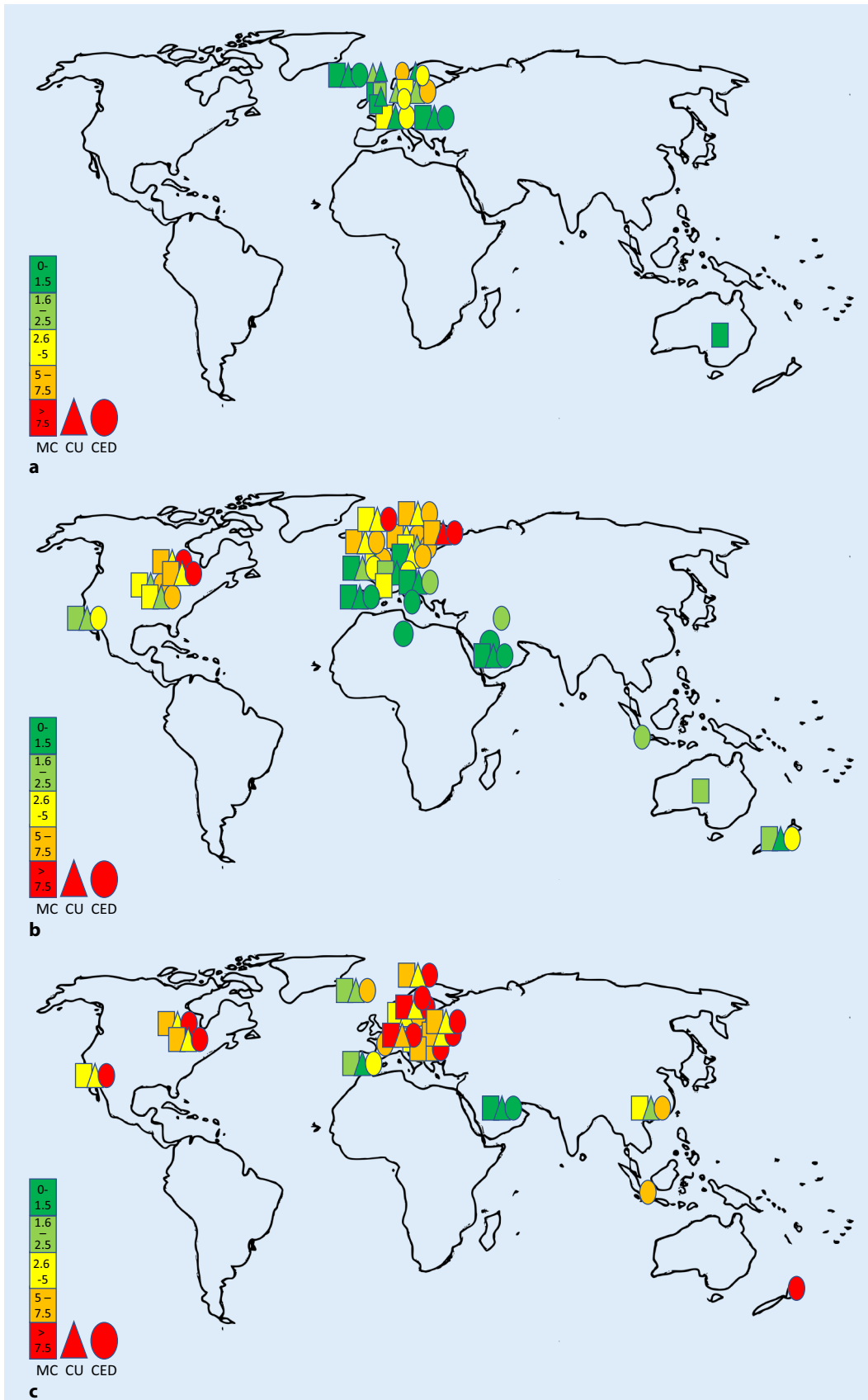


Abb. 1 ◀ Zunehmende Inzidenzen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter (pCED) weltweit. Zusammenfassung rein pädiatrischer Studien in 3 Zeiträumen <1990 (a), 1990–2005 (b) und >2005 (c), Inzidenz/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr für Morbus Crohn (MC; Quadrat), Colitis ulcerosa (CU; Dreieck) und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen insgesamt (CED; Kreis)

13,65/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr und für das Jahr 2012 von 17,41/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr sowie eine Prävalenzrate von 66,3/100.000 geschätzt (■ Tab. 1; [15]). Das Verhältnis von MC zu CU betrug 1,6:1. Jungen erkrankten in dieser Studie 1,4-mal häufiger an MC als Mädchen; das Geschlechterverhältnis bei CU war ausgeglichen. Die Inzidenzrate des MC betrug 10,61/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr, die der CU 6,00/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr. Die Prävalenzrate betrug für MC 37,71/100.000, für CU 23,74/100.000 und für die gesamten pCED 66,29/100.000.

Hinweise auf Einflussfaktoren der Krankheitsentstehung

Dem Versuch, aus epidemiologischen Daten Hinweise auf die Krankheitsentstehung und -aufrechterhaltung sowie diesbezüglich relevante Einflussfaktoren abzuleiten, muss eine kritische Überprüfung der Möglichkeiten der Methode vorangestellt werden.

Limitierende Faktoren der Aussagekraft

Die erhobenen Daten stammen aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen; damit sind wichtige Faktoren wie das Gesundheits- und Nutzungsverhalten der Bevölkerung hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Kapazitäten im Gesundheitswesen kaum korrigierbar. Weiterhin sind Datenerhebungsmethoden, Kodieretechniken (sowie diesbezüglich verwendete Systeme), Abgrenzungen der Altersgruppen und deren zugeordnete Behandlungssysteme sowie Struktur des Versorgungssystems meistens unzureichend berücksichtigt. Häufig handelt es sich bei den Angaben um Generalisierungen aus einer Region oder um einen Erhebungsbereich, woraus weitere Verzerrungen resultieren. Durch die Altersstruktur der pCED wirkt sich bei mehrjähriger Beobachtung auch eine Veränderung der Geburtenrate im Beobachtungsgebiet aus. Eine sinkende Geburtenrate führt durch die relative Zunahme älterer Kinder und Jugendlicher in der Population zu erhöhten Inzidenzschätzungen, während bei stei-

genden Geburtenraten das Gegenteil der Fall ist.

Familiäre Prädisposition, Genetik und Geschlecht

Nichtbeeinflussbare Faktoren sind besonders die familiäre Prädisposition, die Genetik und das Geschlecht der Erkrankten. In rund 12% der pCED-Fälle sind weitere Familienmitglieder betroffen [16]. Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge beträgt für die CU 10–15%, für die MC 30–35% und bei zweieiigen Zwillingen noch 4% [17, 18]. Über das familiäre Risiko werden aber auch potenziell veränderbare Umweltfaktoren in Form von Lebensumständen und -gewohnheiten „vererbt“. Hierzu gehören Rauchen bzw. Passivrauchen, Luftverschmutzung, urbaner Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in der früheren Kindheit (■ Tab. 2).

Migrationsstatus

Es findet sich ein deutlich *erhöhtes Risiko für Migranten* aus Ländern mit primär niedrigem Risiko (China, Südostasien) in *Hochrisikoländer* (USA, Kanada, Großbritannien). Allerdings fehlen häufig belastbare Daten über Umweltfaktoren aus den Herkunftsländern. Beispielsweise wurde in einer Studie in Punjab eine Inzidenzrate von 6/100.000 erwachsenen CU-Patienten ermittelt, während Immigranten aus Indien sowie Südostasien in einer britischen Studie zu den höchsten Risikogruppen zählten, mit einer CU-Inzidenzrate von 17,2/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr und einer Häufigkeit, die jene der britisch stämmigen Bevölkerung signifikant übertraf [20–23].

Urbaner Lebensstil

Zum Einfluss urbanen Lebensstils wurden u. a. populationsbasierte Studien z. B. in Kanada durchgeführt. Hier fand sich bei Stadtbewohnern eine Inzidenzrate von 33,16/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr und bei Landbewohnern von 30,72/100.000 Kinder und Jugendliche * Jahr; dieser protektive Effekt war am stärksten bei Kindern, insbesondere im Alter <10 Jahren, ausgeprägt (<10 Jahre „incidence rate ratio“ [IRR] 0,58; 10 bis 17,9 Jahre IRR 0,72). Bei Kindern, deren Lebensumstände gewechselt haben,

zeigte sich eine relevante Risikoreduktion durch ländliches Aufwachsen in den ersten 5 Lebensjahren (IRR 0,78, [24, 25]).

» Der protektive Effekt des Landlebens war am stärksten bei Kindern im Alter <10 Jahren ausgeprägt

In Großbritannien und auch in Deutschland äußert sich ein protektiver Effekt des ländlichen Lebens („odds ratio“ [OR] für MC 0,36, OR für CU 0,66) und der Nutztierexposition im ersten Lebensjahr (OR für MC 0,5, OR für CU 0,4; [26]). Auch hier muss aber auf den Einfluss der Nutzung von spezialisierter Versorgung in ländlichen Bereichen sowie die hiermit verbundene verlängerte diagnostische Latenz und ein „under reporting“ gerade in jungen Altersgruppen hingewiesen werden.

Urbanes Leben kann vermehrte Belastung durch *Luftverschmutzung* bedeuten. Obwohl von Kaplan et al. [27] kein Zusammenhang geschlussfolgert wurde, trugen junge Bewohner (Alter <23 Jahre) aus Gebieten mit höherer Verschmutzung ein höheres Erkrankungsrisiko für MC (OR 2,31, linearer Zusammenhang des Risikos mit Stickstoffoxidkonzentrationen der Luft). Für Teilnehmende der Studie von Kaplan et al. [27] im Alter ≤25 Jahre, die eine bereits eine CU hatten, war es wahrscheinlicher, dass sie in einer Region mit höheren Schwefeloxidkonzentrationen lebten (OR 2,0).

Ernährung

Eine relevante Komponente des Western Lifestyle wird in der Ernährung mit hohem Anteil von tierischen Fetten und Kohlenhydraten gesehen. Bisher konnten entsprechend erhöhte Risiken allerdings v. a. für das Auftreten einer CED im Erwachsenenalter nachgewiesen werden. Ein positiver Zusammenhang der CED zeigte sich mit dem Konsum von Zucker und Süßigkeiten (OR 2,12/2,93, [28]). Auch mit dem Verzehr von rotem Fleisch wird ein Zusammenhang vermutet [29]. Der Konsum von Früchten und Gemüse ist mit einem signifikanten pro-

Tab. 2 Epidemiologische Risikofaktoren für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). (Adaptiert und ergänzt nach Piovani et al. [19])

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

Kursiv pädiatrische Daten

BCG Bacillus Calmette-Guérin, *BMI* Body-Mass-Index, *CMV* Zytomegalievirus, *CU* Colitis ulcerosa, *MC* Morbus Crohn, *MOTT* „mycobacteria other than tuberculosis“

tektiven Effekt für MC (OR 0,29) und CU (OR 0,38) assoziiert [30–32]. In einer Metanalyse war das CU-Risiko bei Erwachsenen (für Kinder unzureichende Datenlage), die gesüßten Getränke konsumierten, erhöht (relatives Risiko [RR] 1,69). Ein protektiver Effekt fand sich für Tee- (RR 0,69) und Kaffeeconsum (RR 0,58); kein Effekt wurde nach Alkoholkonsum nachgewiesen. Für Flavone, Resveratrol und die Zufuhr von Linolsäure (CU) wird eine Risikoerhöhung beschrieben; der Konsum von Kuhmilch wurde als protektiv eingeschätzt (für MC, nicht für CU, [33]).

Vitamin-D-Mangel

Ein Vitamin-D-Mangel ist mit dem Auftreten von CED assoziiert und könnte den beschriebenen Nord-Süd-Gradienten der CED teilweise erklären. Dies gilt insbesondere, da ein Vitamin-D-Mangel zu einer verminderten Funktion des „nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2“ (NOD2) führen kann [34]. Allerdings ist ein Nord-Süd-Gradient der pCED in aktuelleren Studien nicht im selben Maß nachzuvollziehen [4].

Intestinales Mikrobiom

Das intestinale Mikrobiom wird am stärksten *perinatal* und in der *frühen Kindheit* durch maternale Bakterien (Nasopharynx, Vagina) und frühkind-

liche Exposition geprägt, wobei über pränatale Einflüsse noch zu wenig bekannt ist. In populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien mit Fragebogen zu Erkrankungen während der Schwangerschaft, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Körperlänge bei Geburt, Impfungen und Infektionen oder stationären Aufenthalten in den ersten 4 Lebenswochen ergab sich kein Zusammenhang mit MC. Jedoch wurde ein erhöhtes Risiko für CU bei stattgehabten Erkrankungen in der Schwangerschaft festgestellt (OR 8,9, [32, 35]).

Raucherstatus und Alter der werdenden Mutter, Stillen und Geburt

Rauchen in der Schwangerschaft und Alter der werdenden Mutter >35 Jahren sind in einzelnen Studien mit einem erhöhten Risiko für einen MC verbunden (OR 2,04 resp. 4,8 [36]). In einer dänischen Registerstudie wurde für Kinder nach einer Kaiserschnittgeburt ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CED vor dem 16. Lebensjahr (IRR 1,29) und vor dem 37. Lebensjahr (IRR 1,14) gefunden. Dieses Ergebnis konnte allerdings mithilfe von Fragebogenstudien aus Deutschland und den USA nicht bestätigt werden [37–39]. *Stillen* wurde in mehreren Metaanalysen als protektiv gegen die Entwicklung von pCED beschrieben (OR 0,69, [40]).

Infektionen, stationäre Krankenhausaufenthalte und Antibiotikagabe in der frühen Kindheit

Epidemiologisch sind frühkindliche Infektionen, stationäre Krankenhausaufenthalte in der frühen Kindheit und die Gabe von Antibiotika kaum zu differenzieren. Erhöhte Risiken wurden nachgewiesen für Kinder, die im ersten Lebensjahr Antibiotika verabreicht bekamen (OR 2,9, [41]), vor dem 6. Lebensjahr an einer Otitis media erkrankten (OR 2,8, [42]) sowie die häufige Infektionen im Kleinkindalter und stationäre Aufnahmen wegen Atemwegsinfektionen aufwiesen (OR CU 6,1, [32]).

Impfungen

Es gibt keine belastbare Evidenz für einen Zusammenhang des CED-Risikos mit den üblichen Impfungen im Kindesalter. Die vereinzelten Hinweise aus Subgruppenanalyse auf ein erhöhtes Risiko der Polioimpfung sollten in zukünftigen Studien sorgfältig geprüft werden [43].

Appendektomie

Die Appendektomie gilt als protektiv für CU, während sie beim MC entweder keinen oder einen risikosteigernden Einfluss hat.

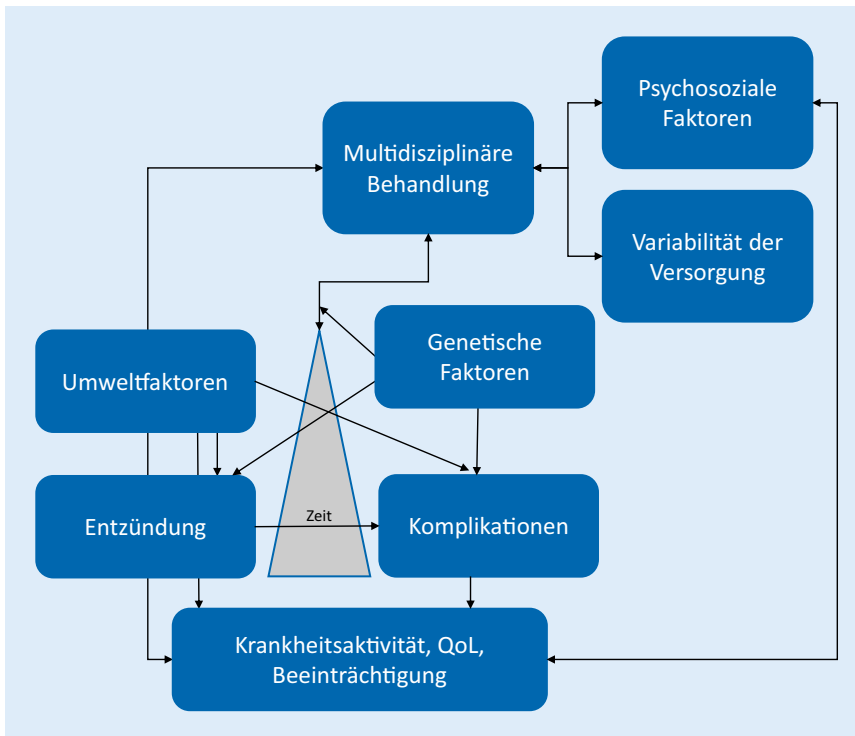


Abb. 2 ▲ Faktorenmodell der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. QoL „quality of life“. (Adaptiert nach Long et al. [48])

Hygiene

Hinsichtlich der häufig vorgebrachten Hygienehypothese ist die Datenlage ausgesprochen dünn. Analog zur pathogenetischen Betrachtung des atopischen Formenkreises ist die Veränderung der Lebensumstände mit geringerer Familiengröße, sauberer Umgebung und geringerem Kontakt zu Nutztieren im Rahmen des industriell westlichen Lebensstils gemeint; dies solle zu vermehrtem Auftreten von CED führen [4, 5]. So hat Trinken von Leitungswasser zwar einen gering protektiven Effekt auf das Auftreten von MC, allerdings führen Tiere im Haushalt entweder zu keiner oder zur geringen Risikoerhöhung für MC, ebenso die regelmäßige Schwimmbadnutzung [44, 45].

Gemäß der Hygienehypothese müsste ein höheres Risiko für *Kinder in kleineren Familien und mit geringerer Geschwisterzahl* (also auch weniger Infektionsmöglichkeiten) bestehen. Kelment et al. [46] errechneten für Kinder mit einem Geschwister, verglichen mit Kindern mit 5 Geschwistern, einen OR-Wert von 2,63. Auch ein früher Platz in der Geburtsfolge (also geringere Infektionsexposition)

birgt ein höheres Risiko, ebenso die geringere Anzahl von Haushaltsmitbewohnern vor dem Alter von 5 Jahren [45].

Qualitätsverbesserung durch Patientenregister

Die Behandlung chronisch kranker Kinder und Jugendlicher mit CED stellt insbesondere hinsichtlich der langfristigen Nachverfolgung und strategischen Ausrichtung der Therapie auf wichtige Entwicklungsaufgaben im Kindes- und Jugendalter besondere Herausforderungen an das Versorgungssystem (Abb. 2). Eine altersgerechte Betreuung durch ein multidisziplinäres Team unter kindergastroenterologischer Führung mit spezialisierter Pflege, Sozialarbeit, Kinderchirurgen, Psychologen oder Psychosomatikern bzw. Psychiatern, Ernährungsfachkräften sowie weiteren spezialisierten Unterstützungsstrukturen wird von internationalen Leitlinien gefordert und führt zu einem besseren Krankheitsverlauf [47].

Die Erwartungen der Familien sind mit den Möglichkeiten zur Behandlung und den verbesserten Prognosen

deutlich gestiegen, gleichzeitig wachsen mit neuen Möglichkeiten auch die Ansprüche an die Koordination im Gesundheitswesen. Die Vorstellungen der Mutter eines erkrankten Kindes unterscheiden sich von den Vorstellungen des Kostenträgers. Die Mutter erwartet analog zur UNO-Definition 1989 bzw. 1992 ein „Höchstmaß an Gesundheit“. Die Kostenträger suchen „guten Service“, aber wirtschaftlich, ausreichend, notwendig und zweckmäßig (WANZ-Kriterien) immer im Rahmen des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 SGB V). Die zunehmende Kommerzialisierung der pädiatrischen Versorgung darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass es sich im Gesundheitswesen nicht um einen reinen Kostenwettbewerb handelt. „Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechend und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden“ (§ 135a SGB V). Einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung und -verbesserung kann die Etablierung von Netzwerken und Patientenregistern darstellen (Tab. 3).

Im Rahmen der Initiative zur Qualitätsverbesserung im Gesundheitswesen in den USA vor 15 Jahren wurde deutlich, dass Erwachsene nur ca. 50–60 % der empfohlenen Versorgung erhielten (weitgehend unabhängig von Sektor und Vorstellungsgrund). Im pädiatrischen Bereich betrug diese Quote nur ca. 42 % [49].

Bezüglich Kindern und Jugendlichen mit CED wurden gravierende Defizite im Verhältnis zur empfohlenen Versorgung festgestellt. Hierzu zählen etwa übermäßige Variabilität der initialen Diagnostik (Stuhluntersuchungen, bildgebende Untersuchungen des Dünndarms, Tuberkulostestung vor Beginn der TNF- α -Antikörpertherapie oder Aktivitätsbestimmung der Thiopurinmethyltransferase vor Beginn einer Therapie mit Thiopurinen). Aber auch Abweichungen in Dosierungen und die Nutzung supportiver Ernährungstherapie mit erheblichen Folgekosten im Gesundheitswesen sind zu verzeichnen [13, 50].

Die Konsequenz in den USA war die Gründung des *ImproveCareNow Network*

Tab. 3 Beispiele für Patientenregister für Kinder und Jugendliche mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

ImproveCareNow Network	USA – ca. 25.000 Kinder und Jugendliche in >100 Zentren
CEDATA-GPGE®	Register in deutschsprachigen Ländern (Deutschland und Österreich), ausschließlich Kinder und Jugendliche, ca. 5500 Patienten
Nationale Patientenregister (Beispiele Schweden, Dänemark, Finnland) Z. T. begleitet von Qualitätssicherungsregistern z. B. Swedish Quality Register for IBD (SWIBREG)	Schweden ca. 4700 Kinder und Jugendliche zwischen 2002 und 2014
EPIMAD-Register (Frankreich)	Populationsbasierte Studie, ca. 1500 Kinder und Jugendliche mit CED
CIDsCA.NN – Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network	Kanada, ca. 1200 Kinder und Jugendliche
RISK	Inzeptionskohorte aus Kindern und Jugendlichen in den USA und Kanada, ca. 1100 Patienten in 29 Ambulanzen
ENEIDA Studie (Spanien)	Gemeinsames Register für Kinder/Jugendliche und Erwachsene (ca. 850 Kinder und Jugendliche)
Predicting Response to Standardized Pediatric Colitis Therapy (PROTECT)	410 Kinder und Jugendliche, Inzeptionskohorte (US und Kanada)
IBD Partners Kids and Teens	Onlineforschungskollaboration (pädiatrische Version von IBD Partners)
NEOPICS (SickKids) – The International Early Onset Paediatric IBD Cohort Study	Kanada, aber auch internationale Teilnehmer
Hungarian Pediatric IBD Registry	Ca. 400 Kinder und Jugendliche
EUROKIDS (Europa)	Ca. 600 Kinder und Jugendliche

CED chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

als Prototyp der Quality in Subspecialty Care (QPSC), die anschließend für alle 13 pädiatrischen Subspezialisierungen ausgerollt werden sollte. Schlüsselkomponenten sind:

- Schaffung multizentrischer kollaborativer Netzwerke der Subspezialisierung,
- gemeinsame Nutzung der Versorgungsdaten in Patientenregistern sowie
- Training und Schulung in Qualitätsverbesserungsmethoden.

Durch die Implementierung eines kontinuierlichen Prozesses der Zieldefinition, der Definition von Messmethoden zur Qualitätsbeurteilung und nicht zuletzt durch Methoden des „change management“ wurde langfristig analog des Deming-Zyklus aus dem Bereich des Qualitätsmanagements eine Qualitätsverbesserung erreicht (Infobox 1). Das Konzept des „chronic illness care model“ [51, 52] wurde als Referenzrahmen gewählt.

Neben der Etablierung des Patientenregisters als *Daten- und Interaktionsplattform* ist ein wichtiges Ziel die Qualitätssicherung und Entscheidungsunterstützung in wichtigen klinischen Situationen (wie z. B. der Entscheidung zur Therapieeskalation oder -deeskalation, zu Operation, Einsatz von Immunmodulatoren, Beurteilung von Komplikationen von Erkrankung und Therapie).

„Pre-visit planning“ bezieht sich auf eine vorausschauende Ressourcenplanung in den beteiligten Ambulanzen, sodass benötigte Prozesse und Ressourcen frühzeitig bereitgestellt werden können. Beispiele sind datengestützte Teammeetings, in denen die Patiententermine der nächsten Woche vorbereitet und besprochen werden.

In Form des „population management“ besteht über die Registerplattform die Möglichkeit, das eigene Patientenkollektiv aktiv zu bearbeiten, z. B. indem „Lost-to-follow-up“-Patienten oder Patienten mit spezifischen Erkrankungs-

risiken frühzeitig identifiziert werden können. Beispiele sind interdisziplinäre Besprechungen einer Stichprobe von Patienten zur Identifikation von Krankheitsrisiken (z. B. Wachstumsstörung, Versagen von TNF- α -Antikörpern).

Im Bereich des „patient self-management“ wurden Hilfsmittel zur Förderung der Therapieadhärenz sowie Möglichkeiten für Patienten und Familien zur Übernahme zunehmender Verantwortung für Therapieverlauf bis zur Transition ins Erwachsenenalter entwickelt. Hierzu gehören eltern- und familienerstellte Unterlagen, gebahnte Interaktionen zwischen Betroffenen, die Bildung von Elternvereinen („parental advisory boards“) mit Anbindung an Ambulanzen oder das Gesamtprojekt sowie die Teilhabe der Betroffenen an der gesamten Gestaltung des Registers, einschließlich wissenschaftlicher Projekte.

Die Teilnahme am Register führte im Zeitverlauf zu signifikant höherer Dokumentation adäquater leitliniengerechter Versorgung in den Ambulanzvisiten, Dosierungen von Schlüsselmedikamenten im Zielbereich und zu höheren Anteilen von Patienten mit inaktiver Erkrankung (MC 55–68 %, CU 61–72 %) bei verminderter Nutzung systemischer Kortikosteroide [53].

Die Wirksamkeit der Teilnahme am CEDATA-GPGE®-Register in Deutschland und Österreich wird aktuell im CED-KinderQualitätsNetzwerk(CEDKQN)-Projekt (gefördert durch den GBA Innovationsfond) objektiviert.

Fazit für die Praxis

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) im Kindes- und Jugendalter nehmen weltweit in ihrer Bedeutung stark zu. Die Erkrankungen sind durch eine relevante Lebensqualitätsbeeinträchtigung der Betroffenen und ihrer Familien, eine höhere entzündliche Ausdehnung im Verhältnis zur CED bei Erwachsenen sowie die Gefährdung wichtiger kindlicher Entwicklungsaufgaben und -phasen gekennzeichnet.
- Die dramatisch zunehmenden Inzidenzraten stellen die dringliche Frage beeinflussbarer Risikofaktoren.

Infobox 1 Exkurs: Deming-Zyklus

Der PDCA-Zyklus geht auf William Edwards Deming (1900–1993) zurück, einen amerikanischen Statistiker, der weite Teile des prozessorientierten Qualitätsmanagements maßgeblich durch die Entwicklung dieses iterativen zirkulär geschlossenen Modellprozesses beeinflusst hat. Der PDCA-Zyklus besteht aus folgenden 4 Elementen:

„Plan“: Jeder Prozess muss vor seiner eigentlichen Durchführung hinsichtlich des Prozesses selbst und seiner Ziele geplant werden. Hierzu gehört es, Verbesserungspotenziale zu erkennen, eine Istzustandsanalyse durchzuführen sowie Verantwortlichkeiten zuzuordnen und zu regeln.

„Do“: Die eigentliche Umsetzungsphase ist ein kontinuierliches Testen und praktisches Optimieren mit z. B. provisorischen Prozessen in einzelnen Bereichen etc. Hinsichtlich der typischen Qualitätsmanagementprozesse umfasst diese Phase die schrittweise Einführung und Adaptation der konzeptionellen Änderungen.

„Check“: Hierbei werden die Ziele aus der vorangegangenen Phase z. B. anhand von Indikatoren, Kennzahlen oder Schlüsselergebnissen hinsichtlich ihrer Erreichung sowie Umsetzbarkeit überprüft und beide nachgewiesen.

„Act“: Dieser Schritt bedeutet schließlich, dass eine in den ersten 3 Phasen vorgenommene Veränderung auf breiter Ebene eingeführt, festgeschrieben und regelmäßig mithilfe von Audits auf Einhaltung überprüft wird. Nach einer Umsetzung schließt sich die nächste Planphase für die weitere Verbesserung an. Im Verhältnis zur Einführung von Maßnahmen und Systemen der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements sind solche Techniken im Gesundheitswesen erst seit ca. 25 Jahren fest etabliert und bei Weitem nicht so verbreitet wie in privatwirtschaftlichen Unternehmen.

Hier ist epidemiologische Forschung kombiniert mit großen Kohorten und der Integration translationaler Forschung mithilfe moderner IT-Methoden notwendig, um neue Ansätze bezüglich Prävention, Diagnose und Behandlung der CED zu gewinnen.

- Eine spezialisierte Versorgung in einem multidisziplinären Team mit Teilnahme an Qualitätsverbesserungsinitiativen und Patientenregistern kann Defizite im Vergleich zu aktuellen Leitlinien minimieren, eine externe Qualitätssicherung bereitstellen und somit den Anteil der

Patienten mit aktiver Erkrankung und Risikosituationen reduzieren. Diese Verbesserung muss gemeinsames Ziel der Betroffenen und der Behandlungsteams sein.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Jan de Laffolie

Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität

Feulgenstr 12, 35392 Gießen, Deutschland
jan.delaffolie@paediat.med.uni-giessen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. de Laffolie hat Honorare von Abbvie, Takeda und Dr. Falk Pharma erhalten.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Krause L, Sarganas G, Thamm R, Neuhauser H (2019) Headache, abdominal and back pain in children and adolescents in Germany: Results from KiGGs Wave 2 and trends. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(10):1184–1194. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03007-8>
2. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM et al (2015) Inflammatory bowel disease in pediatric patients: characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE registry. Dtsch Arztebl Int 112(8):121–127
3. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P et al (2014) Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. Inflamm Bowel Dis 20(10):1761–1769
4. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyla P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM (2011) Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis 17(1):423–439
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 142(1):46–54 e42 (quiz e30)
6. Ward LM, Ma J, Rauch F, Benchimol EI, Hay J, Leonard MB et al (2017) Musculoskeletal health in newly diagnosed children with Crohn's disease. Osteoporos Int 28(11):3169–3177
7. Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, Shamir R (2015) School attendance in children with functional abdominal pain and inflammatory bowel diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 61(5):553–557
8. Timmer A, Peplies J, Westphal M, Kaltz B, Ballauff A, Classen M et al (2017) Transition from pediatric to adult medical care—a survey in young persons with inflammatory bowel disease. PLoS ONE 12(5):e177757
9. Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, Frost K, Fiedler K, China Z et al (2011) Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. Inflamm Bowel Dis 17(5):1131–1137
10. Zhao X, Bjerre LM, Nguyen GC, Mack DR, Manuel DG, Hawken S et al (2018) Health services use during transition from pediatric to adult care for inflammatory bowel disease: a population-based study using health administrative data. J Pediatr 203:280–287.e4
11. Rabbett H, Elbadri A, Thwaites R, Northover H, Dady I, Firth D et al (1996) Quality of life in children with Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 23(5):528–533
12. Akobeng AK, Miller V, Firth D, Suresh-Babu MV, Mir P, Thomas AG (1999) Quality of life of parents and siblings of children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 28(4):S40–2
13. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA et al (2008) Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. Gastroenterology 135(6):1907–1913
14. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kempfner D, Bauer A, Scholmerich J et al (2008) The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 20(9):917–923
15. Wittig R, Albers L, Koletzko S, Saam J, von Kries R (2019) Pediatric chronic inflammatory bowel disease in a German statutory health INSURANCE—incidence rates from 2009 to 2012. J Pediatr Gastroenterol Nutr 68(2):244–250
16. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T (2015) Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. Am J Gastroenterol 110(4):564–571
17. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. Inflamm Bowel Dis 14(7):968–976
18. Brant SR (2011) Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. Inflamm Bowel Dis 17(1):1–5
19. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S (2019) Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Gastroenterology 157(3):647–659.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>
20. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G (2003) Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. Gut 52(11):1587–1590
21. Mangat BK, Evaschen C, Lee T, Yoshida EM, Salh B (2011) Ethnic variation in the annual rates of adult inflammatory bowel disease in hospitalized patients in Vancouver, British Columbia. Can J Gastroenterol 25(2):73–77
22. Carr I, Mayberry JF (1999) The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991–1994). Am J Gastroenterol 94(10):2918–2922
23. Misra R, Limdi J, Cooney R, Sakuma S, Brookes M, Fogden E et al (2019) Ethnic differences in inflammatory bowel disease: results from the

- United Kingdom inception cohort epidemiology study. *World J Gastroenterol* 25(40):6145–6157
24. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A et al (2017) Corrigendum: rural and urban residence during early life is associated with a lower risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 112(9):1485
 25. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A et al (2017) Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 112(9):1412–1422
 26. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S et al (2007) Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics* 120(2):354–361
 27. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S et al (2010) The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol* 105(11):2412–2419
 28. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T et al (2005) Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 11(2):154–163
 29. Aujarain A, Mack DR, Benchimol EI (2013) The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 15(6):326
 30. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M et al (2011) Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 5(6):577–584
 31. Reif S, Klein I, Lubin J, Farbstein M, Hallak A, Gilat T (1997) Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 40(6):754–760
 32. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wever V (2013) Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease—a population based study 2007–2009. *J Crohns Colitis* 7(1):79–88
 33. Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, Chan SS, van Schaik FD, Khaw KT et al (2016) Dairy products, dietary calcium, and risk of inflammatory bowel disease: results from a European prospective cohort investigation. *Inflamm Bowel Dis* 22(6):1403–1411
 34. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE et al (2010) Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 285(4):2227–2231
 35. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R et al (2005) Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 54(3):357–363
 36. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, Griffith M, Goldacre MJ (2011) Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 17(6):743–749
 37. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M (2012) Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 18(5):857–862
 38. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D et al (2010) Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 125(6):e1433–40
 39. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjonneland A, Vogel U (2012) Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 44(3):185–194
 40. Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I, Garrick V, McGrogan P, Russell RK (2010) Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 16(4):677–683
 41. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN (2010) Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 105(12):2687–2692
 42. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN (2013) Association between early childhood otitis media and pediatric inflammatory bowel disease: an exploratory population-based analysis. *J Pediatr* 162(3):510–514
 43. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L (2015) Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(8):1405–15.e1 (quiz e130)
 44. Hampe J, Heymann K, Krawczak M, Schreiber S (2003) Association of inflammatory bowel disease with indicators for childhood antigen and infection exposure. *Int J Colorectal Dis* 18(5):413–417
 45. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF (2006) A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 101(5):993–1002
 46. Klement E, Lysy J, Hoshen M, Avitan M, Goldin E, Israeli E (2008) Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 103(7):1775–1782
 47. Turner D, Carle A, Steiner SJ, Margolis PA, Colletti RB, Russell RK et al (2017) Quality items required for running a paediatric inflammatory bowel disease centre: an ECCO paper. *J Crohns Colitis* 11(8):981–987
 48. Long MD et al (2014) Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 20(2):398–415. <https://doi.org/10.1097/OIB.0000435441.30107.8b>
 49. Mangione-Smith R, DeCristofaro AH, Setodji CM, Keesey J, Klein DJ, Adams JL et al (2007) The quality of ambulatory care delivered to children in the United States. *N Engl J Med* 357(15):1515–1523
 50. Colletti RB, Baldassano RN, Milov DE, Margolis PA, Bousvaros A, Crandall WV et al (2009) Variation in care in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49(3):297–303
 51. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K (2002) Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, part 2. *JAMA* 288(15):1909–1914
 52. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K (2002) Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 288(14):1775–1779
 53. Crandall WV, Margolis PA, Kappelman MD, King EC, Pratt JM, Boyle BM et al (2012) Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 129(4):e1030–41