

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni**

Disertační práce

Plzeň 2024

Jan Schwarz



LÉKAŘSKÁ FAKULTA
V PLZNI
Univerzita Karlova

Studijní program: doktorský studijní program Pediatrie (P5124)

Epidemiologická charakteristika pediatrické populace
idiopatických střevních zánětů

Epidemiological characteristics of the paediatric population
of inflammatory bowel disease

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Plzeň, 2024

MUDr. Jan Schwarz

Abstrakt:

S rozvojem průmyslové revoluce, a s ní související změnou životního stylu, dochází i k postupnému nárůstu incidence idiopatických střevních zánětů (IBD). Chronické střevní záněty se tak stávají významnou skupinou autoimunitních chorob, jejichž incidence a prevalence celosvětově významně stoupá. Sledování incidence dětských IBD může přispět k identifikaci klinicky významných rizikových faktorů.

Přesná etiologie a patofyziologie IBD není známa; jde o komplexní souhru intestinální dysbiózy, dysfunkce epitelu, aktivace imunitního systému a vlivů zevního prostředí u geneticky vnímavého jedince. Epidemiologická data poukazují na velmi významný vliv faktorů zevního prostředí. Rozvoj IBD je spojován především s faktory, které ovlivňují mikrobiom a imunitní systém jedince. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří strava, která uplatňuje své imunomodulační vlastnosti od novorozeneckého období do dospělosti.

Primárním cílem této práce je prospektivně sledovat incidenci pediatrických IBD v Plzeňském kraji (PLK), získaná data analyzovat a porovnat s dostupnými daty z ČR i ze světa. Aby se minimalizovalo riziko neúplnosti dat, byla vytvořena aplikace, která je prospektivně získává z interní počítačové klinické databáze pomocí datového formuláře. Pro shrnutí charakteristik celé populace byla použita standardní popisná statistika. Data byla analyzována pro každé časové období a stratifikována podle věku, pohlaví a regionu. Ze získaných incidenčních dat jsme navrhli predikční model, který jsme následně ověřili v praxi.

Analýzou epidemiologických dat jsme dospěli k několika podstatným závěrům: incidence IBD v PLK patří mezi nejvyšší dosud hlášené výskyty v ČR, incidence Crohnovy choroby (CD) je více než dvojnásobná oproti ulcerózní kolitidě (UC), ve skupině pacientů s CD převažují muži, výskyt IBD (zejména CD) v průběhu času významně stoupá, incidence postupně narůstá s věkem pacientů, významně zvýšený výskyt IBD je ve městech s 5-10 tisíci obyvateli, nízký výskyt IBD je ve vesnicích s méně než 2 tisíci obyvateli, incidenci IBD v PLK jsme porovnali s historickými českými údaji a data jsme zasadili do kontextu celosvětového výskytu IBD pediatrických pacientů. ČR se nyní řadí mezi země s vysokou incidencí IBD, která nadále stoupá.

Summary:

With the development of the Industrial Revolution and the associated lifestyle changes, the incidence of idiopathic bowel disease (IBD) is gradually increasing. Chronic intestinal inflammation is thus becoming an important group of autoimmune diseases whose incidence and prevalence are increasing significantly worldwide. Monitoring the incidence of pediatric IBD may contribute to the identification of clinically relevant risk factors.

The exact etiology and pathophysiology of IBD is unknown; it is a complex interplay of intestinal dysbiosis, epithelial dysfunction, activation of the immune system and environmental influences in a genetically susceptible individual. Epidemiological data point to a very significant influence of environmental factors. The development of IBD is mainly associated with factors that affect the microbiome and the immune system of the individual. Among the most significant risk factors is diet, which exerts its immunomodulating properties from the newborn period to adulthood.

The primary aim of this study is to prospectively monitor the incidence of pediatric IBD in the Pilsen Region (PLK), to analyze the data and compare them with available data from the Czech Republic and worldwide. To minimize the risk of incomplete data, an application was created to prospectively retrieve data from an internal computerized clinical database using a data form. Standard descriptive statistics were used to summarize the characteristics of the entire population. Data were analyzed for each time period and stratified by age, sex, and region. We proposed a prediction model from the obtained incidence data, which we subsequently validated in practice.

By analyzing the epidemiological data, we reached several important conclusions: The incidence of IBD in PLK is among the highest reported in the Czech Republic to date, the incidence of Crohn's disease (CD) is more than double that of ulcerative colitis (UC), the group of patients with CD is male-dominated, the incidence of IBD (especially CD) is increasing significantly over time, the incidence is gradually increasing with patient age, the significantly increased incidence of IBD is in cities with 5-10 thousand inhabitants, the low incidence of IBD is in villages with less than 2 thousand inhabitants, we compared the incidence of IBD in PLK with historical Czech data and we put the data into the context of the global incidence of IBD in pediatric patients. The Czech Republic now ranks among countries with a high incidence of IBD, and the incidence continues to rise.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 15.03.2024

MUDr. Jan Schwarz

Podpis

Obsah

1. Úvod.....	- 10 -
1.1. Definice, klinický obraz, diagnostika IBD	- 10 -
1.1.1. Definice	- 10 -
1.1.2. Klinický obraz	- 11 -
1.1.3. Diagnostika.....	- 12 -
1.2. Patofyziologie IBD	- 13 -
1.2.1. Dysbióza	- 13 -
1.2.2. Dysfunkce epitelu.....	- 14 -
1.2.3. Aktivace imunitního systému (slizniční imunita)	- 15 -
1.2.4. Vliv zevního prostředí	- 15 -
1.2.5. Genetická predispozice a epigenetické faktory	- 15 -
1.3. Rizikové faktory IBD.....	- 16 -
1.3.1. Pozitivní rodinná anamnéza	- 17 -
1.3.2. Hygiena	- 17 -
1.3.3. Mikrobiota	- 17 -
1.3.4. Antibiotika.....	- 19 -
1.3.5. Kojení	- 19 -
1.3.6. Strava.....	- 20 -
1.3.7. Kouření.....	- 21 -
1.3.8. Socioekonomický status	- 22 -
1.3.9. Vitamin D, zinek a mikronutrienty	- 22 -
1.3.10. Nesteroidní protizánětlivé léky	- 23 -
1.3.11. Stres, úzkost, deprese	- 23 -
1.3.12. Infekce <i>Helicobacter</i>	- 23 -
1.3.13. Apendektomie a tonzilektomie.....	- 23 -
1.3.14. Orální kontracepce	- 24 -
1.3.15. Fyzická aktivita	- 24 -
1.4. Léčba.....	- 25 -
2. Cíl.....	- 27 -
2.1. Výchozí myšlenka.....	- 27 -
2.2. Primární a sekundární cíle	- 27 -

3. Soubor a metodika	28 -
3.1. Sledovaná oblast	28 -
3.2. Sledovaná populace a diagnostika	29 -
3.3. Sběr dat	29 -
3.4. Statistická analýza.....	29 -
4. Výsledky za období 2000-2015	31 -
4.1. Demografická charakteristika souboru	31 -
4.2. Rozdělení souboru dle typu IBD.....	32 -
4.3. Incidence v kohortě 0-15 a 0-19 let	33 -
4.4. Incidence dle věku	33 -
4.5. Charakteristika dle pohlaví	34 -
4.6. Charakteristika dle velikosti sídla.....	36 -
4.7. Trendy výskytu IBD v období 2000-2015 a historické srovnání	38 -
4.8. Projekce budoucí incidence IBD	38 -
4.9. Ověření modelu v klinické praxi.....	42 -
4.10. Porovnání se světem.....	46 -
5. Diskuse.....	52 -
6. Závěr	55 -
Poděkování:	56 -
Přílohy.....	57 -
Literatura.....	100 -

Seznam používaných symbolů a zkratk (řazených abecedně):

AIEC	adherentní invazivní <i>E. coli</i>
ANCA	protilátky proti cytoplasmě neutrofilů
ASCA	protilátek proti <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ATB	antibiotika
ATG16L1	autophagy related 16 like 1 protein
a-TNF	protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa
CD	Crohnova choroba
CDED	Crohn disease exclusion diet
CRP	C-reaktivní protein
CVID	běžná variabilní imunodeficiencie
EEN	výlučná enterální výživa (exklusive enteral nutrition)
EHS	enterohepatic <i>Helicobacter</i> species (enterohepatální druhy <i>H.</i>)
FC	fekální kalprotektin
FMT	transplantace fekální mikrobioty (fecal microbiota transplantation)
GALT	gut associated lymphoid tissue (střevní lymfoidní tkáň)
GIT	gastro-intestinální trakt
H.p.	<i>Helicobacter pylori</i>
IBD	idiopatické (chronické) střevní záněty (inflammatory bowel disease)
IBD-U	indeterminovaný (neurčitý, neklasifikovatelný) střevní zánět
ICR	ileocékální resekce
IFN- γ	interferon gama
IL-10	interleukin 10
IL-12	interleukin 12
IL-1b	interleukin 1b
IL-23	interleukin 23
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8

IPEX	imunitní polyendokrinopatie a enteropatie vázaná na X-chromosom
MDP	muramyl dipeptid, typický pro grampozitivní a gramnegativní bakterie
meso-DAP	peptidoglykan, typický pro gramnegativní bakterie
MHC II	hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)
MR	magnetická rezonance
n-3	omega-3 mastné kyseliny
n-6	omega-6 mastné kyseliny
NF-KB	nukleární faktor kappa B
NOD2	nukleotid vazebná oligomerizační doména 2
NOS	nitric oxide synthase
NSAID	non-steroid anti-inflammatory drugs (nesteroidní protizánětlivé léky)
NTIS	Nové technologie pro informační společnost
OC	oral contraceptives (hormonální antikoncepce)
PGE2	prostglandin E2
PLK	Plzeňský kraj
PRR	receptory pro rozpoznávání vzorů (Pattern Recognition Receptors)
PSČ	poštovní směrovací číslo
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny (Poly Unsaturated Fatty Acids)
SCFA	mastné kyseliny s krátkým řetězcem (Short Chain Fatty Acids)
TJ	těsná spojení (tight junctions)
TLR	toll-like receptor
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa
UC	ulcerózní kolitida
Zn	zinek

1. Úvod

První historické zmínky o idiopatických střevních zánětech (IBD, inflammatory bowel disease) sahají až na konec 18. století.¹⁻³ S dalším rozvojem průmyslové revoluce, a s ní související změnou životního stylu, dochází ruku v ruce i k postupnému nárůstu incidence IBD. Prudký vzestup je zaznamenáván od konce 20. století až do současnosti. Některé predikční modely hovoří o možném postižení až 1% populace v roce 2030.⁴ Údaje z roku 2017 a 2020 hovoří o postižení přibližně 7 milionů obyvatel planety, z toho zhruba 1,3-1,5 milionu v Evropě (odpovídá 0,2%).^{5,6} V evropské pediatrické populaci by tedy mohlo být postiženo asi 300-500 tisíc dětí.⁷ Z nejnovějších dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR a Eurostatu vyplývá, že od roku 2010 do roku 2022 došlo v ČR k 50% nárůstu počtu pacientů léčených pro IBD. Podíváme-li se na aktuální čísla z roku 2022, zjistíme, že ve věkové skupině do 19 let včetně bylo pro IBD ošetřeno téměř 2000 pacientů, což zhruba odpovídá prevalenci 0,1 % populace dané věkové skupiny (88/100.000 obyvatel).

Chronické střevní záněty se tak stávají významnou skupinou autoimunitních chorob, jejichž incidence a prevalence celosvětově významně stoupá.⁵ Tento nárůst má vliv nejen na zdraví populace, ale tvoří i významnou položku výdajů z národních zdravotních systémů.^{6,8,9} Hledání příčin tohoto onemocnění se proto právem dostává do hledáčku výzkumných týmů.

Téměř 25% všech pacientů s IBD je diagnostikováno v dětském věku.¹⁰ Sledování incidence dětských IBD a následná analýza známých i potencionálních rizikových faktorů nám umožní identifikovat rizikové faktory, které jsou klinicky významné. Vzhledem k tomu, že děti jsou oproti dospělým vystaveny menšímu množství vlivů zevního prostředí, mělo by být o něco snazší tyto faktory nalézt a správně vyhodnotit. Tato myšlenka stála i na počátku našeho výzkumu zaměřeného na epidemiologii IBD v našem regionu.

1.1. Definice, klinický obraz, diagnostika IBD

1.1.1. Definice

Neexistuje jednotná definice IBD, ale většina publikací charakterizuje IBD jako imunitně zprostředkovaná chronická recidivující zánětlivá onemocnění, která se vyskytují u geneticky predisponovaných jedinců, jejichž imunitní systém přehnaně reaguje na běžné antigenní podněty z potravy anebo střevní mikrobioty. Zánětlivé změny postihují především trávicí trakt, ale až třetina pacientů může mít i extraintestinální projevy.^{6,11}

Nespecifické střevní záněty (IBD) zahrnují zejména Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC). V případě postižení tlustého střeva a nepřítomnosti specifických znaků, které by nám umožnily rozhodnout, zda se jedná o CD nebo UC, hovoříme o indeterminovaném (neurčitým, neklasifikovatelným) střevním zánětu (IBD-U).¹² Jednotlivé typy IBD se liší lokalizací zánětlivých změn a hloubkou postižení střevní stěny.

Pro UC je typické difúzní kontinuální zánětlivé postižení sliznice tlustého střeva, které téměř vždy postihuje konečník (proktitida), ale může zasahovat do sigmatu (proktosigmoiditida), za sigma (distální ulcerózní kolitida) nebo zahrnovat celé tlusté střevo až po cékum (pankolitida). Tato forma je u dětí nejčastější.¹¹⁻¹³ Kromě klasického obrazu lze nalézt i tzv. atypické varianty UC: bez postižení rekta (rectal sparing, až 5%), levostrannou kolitidu s periapendikální infiltrací (caecal patch, 2%), UC s postižením horního GIT (4-8% případů).^{12,14}

Při CD se zánět neomezuje pouze na sliznici, ale postihuje celou šíři střevní stěny. Může proto docházet k rozvoji transmurálních ulcerací v jakékoli části gastrointestinálního traktu. Patognomonickým histologickým nálezem je přítomnost fokálního chronického zánětu často s přítomností granulomů, které naopak nikdy nejsou přítomny u pacientů s UC. Postižení gastrointestinálního traktu nemusí být kontinuální. Typickým znakem jsou takzvané skip léze – střídání zdravých a postižených úseků střeva. Téměř vždy je zánětlivými změnami postiženo terminální ileum a většinou i přilehlá část tlustého střeva (ileocekální forma). Současné postižení jícnu, žaludku či duodena je u dětí velmi časté. Zánětlivé změny se tak mohou vyskytovat kdekoli od dutiny ústní až po konečník.¹¹⁻¹³

Transmurální zánět při CD může vyústit do dvou typů komplikací, které postihují až třetinu pacientů.⁶ Ulcerace může prostoupit přes hranici střevní stěny a vytvořit tak komunikaci mezi lumen střeva a okolními orgány – vzniká píštěl nebo absces. Nejčastější je perianální lokalizace. Perianální formu CD lze nalézt až u 10% nově diagnostikovaných případů.¹⁴

Druhým typem komplikace je stenóza (striktura), která vzniká fibrotizací (vazivovou přeměnou) zánětlivě postižené střevní stěny. V důsledku zúžení lumen je pasáž tráveniny v daném místě obtížná, což vede ke stagnaci střevního obsahu, dilataci střeva nad stenózou. Klinicky se stenóza projevuje postprandiální bolestí břicha a při extrémním zúžení může dojít až k rozvoji obstrukčního ileu.

1.1.2. Klinický obraz

Klinická manifestace IBD je velmi pestrá a nespecifická, přesto některé projevy jsou častěji spojené s jednou z forem IBD. Nacházíme příznaky systémové, gastrointestinální i extraintestinální.

U pacientů s CD častěji nalézáme celkové příznaky, které však nemusí být vždy přítomny. Mezi „typické příznaky“ patří bolesti břicha, únava, zvýšené teploty či horečky, necílená ztráta hmotnosti, porucha růstu (u pacientů před uzavřením růstových chrupavek), průjmy a chudokrevnost. Anemie postihuje 41-75% dětí s IBD.¹⁵ Nejčastěji se kombinuje anémie z nedostatku železa a anémie chronických chorob.

Vzhledem k tomu, že pacienti s UC mají téměř vždy postižené rektum, dominují klinickému obrazu průjmy s přítomností krve, tenesmy, noční stolice a bolesti břicha. V ojedinělých případech může být nástup potíží velmi náhlý s rychlou progresí až do obrazu toxického megakolon, které vyžaduje intenzivní terapii.

Extraintestinální projevy jsou poměrně časté a postihují téměř 1/3 pediatrických pacientů s IBD.¹⁶ Tíže mimostřevních projevů může být zcela nezávislá na aktivitě základního onemocnění. UC predisponuje pacienty k postižení kůže (erythema nodosum), očí (uveitis, iridocyklitis), kloubů (artritidy, zánětlivé artropatie) a žlučových cest (autoimunitní sklerózující cholangitida). U pacientů s CD vidáme artritidy, aftózní stomatitidy, uveitidy, iridocyklitidy, perianální výrůstky, erythema nodosum, ankylozující spondyloartropatie a sakroileitidy. Dále se můžeme setkávat s osteoporózou a anémií, jak již bylo zmíněno.

1.1.3. Diagnostika

Neexistuje jednotný standard nebo vyšetření, které by umožnilo jednoznačně potvrdit nebo vyloučit diagnózu IBD. Diagnóza CD nebo UC je založena na kombinaci klinických, laboratorních, endoskopických a histologických vyšetření. Při podezření na CD je nutné provést i zobrazení tenkého střeva (např. MR enterografie). Tento diagnostický postup je shrnut v Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí, který vychází z tzv. Portských kritérií.^{13,14}

Na prvním místě je třeba vyloučit infekční příčinu potíží (bakteriální, virovou). Kromě klasického kultivačního vyšetření stolice je třeba pátrat po infekci *Clostridium difficile* (vyšetření toxinu) a provést antigenní vyšetření nejčastějších virových patogenů (rotaviry, adenoviry, noroviry). Obdobný klinický obraz může mít i cytomegalovirová kolitida. Diferenciálně diagnosticky je nutné zvážit i alergickou příčinu potíží nebo primárních poruch imunitního systému s podobnými projevy (deficit IL-10, CVID, chronická granulomatóza, IPEX syndrom, apod).

Laboratorní vyšetření mají pouze pomocný charakter, neboť pacienti s IBD mohou vykazovat zcela normální hodnoty (až 54% pacientů s UC a 21% s CD). Velmi senzitivní, avšak zcela nespecifický, je fekální kalprotektin (FC). Jeho negativní prediktivní hodnota téměř vylučuje možnost aktivního zánětu v gastrointestinálním

traktu, a proto je využíván jako screeningová metoda k odlišení nezánettlivých příčin gastrointestinálních potíží pacientů v době diagnostiky. V případě potvrzené diagnózy IBD je FC vhodným nástrojem k monitoraci úspěšnosti léčby - navození remise. Dalšími používanými zánětlivými markery jsou sedimentace a hladina CRP, která bývá častěji zvýšená u aktivní Crohnovy choroby.

Z imunologických markerů nejčastěji stanovujeme ASCA protilátky, které se častěji vyskytují u pacientů s CD, a p-ANCA protilátky spojované až v 70% s pacienty s UC. Pozitivita ASCA a negativita p-ANCA protilátek ale neznamena, že u pacienta nemůže být diagnostikována UC.

Stěžejní pro diagnózu jsou endoskopická vyšetření (esofagogastroduodenoskopie a kolonoskopie s terminální ileoskopií) spolu se zobrazením tenkého střeva (MR enterografie nebo kapslová endoskopie). Pro UC je typický obraz nepřerušného slizničního postižení tlustého střeva charakterizované zarudnutím, edémem, drobnými erozemi a přítomností hlenu na sliznici. Sliznice bývá křehká a kontaktně krvácí. Typické a atypické formy dle rozsahu byly již popsány na začátku této kapitoly. U pacientů s CD často vidíme segmentální postižení GIT, přítomny mohou být slizniční léze od aft po hluboké lineární ulcerace, zánětlivé pseudopolypy, stenózy či píštěle.

1.2. Patofyziologie IBD

Přesná etiologie a patofyziologie IBD není známa; jde o komplexní souhru intestinální dysbiózy, dysfunkce epitelu, aktivace imunitního systému a vlivů zevního prostředí u geneticky vnímavého jedince.^{17,18}

1.2.1. Dysbióza

Porušení rovnováhy střevní mikroflóry (dysbióza) je považováno za velmi důležitý faktor v patogenezi IBD, ačkoliv není jasné, zda jde skutečně o příčinu nebo spíše důsledek probíhajícího zánětu a jak přesně bakteriální osídlení přispívá k rozvoji IBD. Víme, že komenzální bakteriální kmeny kompeticí o prostor a živiny snižují schopnost patogenů kolonizovat a pronikat do střeva. Dysbióza tuto schopnost narušuje. Současná literatura prokázala snížení celkového počtu i snížení diverzity bakteriálních kmenů u pacientů s IBD i u myších modelů kolitidy. Mikrobiota IBD se od zdravých jedinců liší zvýšeným zastoupením bakterií z kmenů *Bacteroidetes* a *Proteobacteria* a sníženým počtem bakterií rodu *Firmicutes*.¹⁸ Jasná kauzální souvislost příčiny a následku ale dosud nebyla předložena. Mezi specifické bakteriální druhy spojované s CD patří například adherentní invazivní *E. coli* (AIEC), *Mycobacterium paratuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Faecalibacterium prausnitzii*

a *Ruminococcus gnavus*.¹⁹ Imunogenní charakter byl prokázán i u *Campylobacter concisus* a *Campylobacter showae*.^{20–22}

Údaje týkající se mykobioty, virobioty a jejich interakcí ve střevním ekosystému jsou zatím velmi omezené.²³ Víme však, že změny ve viromu gastrointestinálního traktu mají vliv na bakteriální mikrobiom, jeho rozmanitost a bakteriální rezistenci, neboť viry se podílejí na horizontálním přenosu genetického materiálu mezi bakteriálními komunitami.¹⁸

Pro mykotickou dysbiózu pacientů s IBD je charakteristické zvýšení diverzity i množství střevního mykobiomu, neboť je jeho přerůstání potencováno bakteriální dysbiózou. U většiny pacientů s IBD nacházíme snížený poměr vřecko- a stopkovýtusných hub (*Ascomycota/Basidiomycota*), výrazně vyšší podíl *Candida albicans* a naopak nižší množství *Saccharomyces cerevisiae*, která za normálních podmínek tvoří příznivé prostředí pro prospěšné bakteriální kmeny. Mykotická dysbióza se tak stává dalším faktorem zvýšené náchylnosti k rozvoji kolitidy.²⁴

1.2.2. Dysfunkce epitelu

Epiteliální vrstva neslouží jen ke vstřebávání živin, ale působí i jako mechanická bariéra mezi střevním obsahem, jeho mikrobiotou a buňkami imunitního systému. Důležitou roli při tom hraje:

- hlenová vrstva – produkovaná pohárkovými buňkami
- apikální junkční komplex – tvořený těsnými spojeními epiteliálních buněk (TJ, tight junctions)
- Panethovy buňky – produkující antimikrobiální peptidy

Úbytek hlenové vrstvy může být způsoben snížením počtu pohárkových buněk nebo působením dysbiotické střevní mikrobioty.^{22,25} Porušení TJ může být způsobeno mutacemi v genech, které kódují jejich vznik. K narušení hlenové vrstvy a dysfunkci TJ přispívá i hypoxie, metabolický stres a prozánětlivé cytokiny, jako je tumor nekrotizujícího faktor alfa (TNF- α) a interferon gama (IFN- γ). Kombinace těchto vlivů vede k dysfunkci slizniční bariéry, která se následně stane snadno prostupnou pro komenzální i patogenní organismy. Patogenně tak může působit i původně neškodná komenzální mikrobiota. V důsledku invaze patogenů dochází k poruše dynamické rovnováhy, střevní epiteliální buňky následně produkují prozánětlivé cytokiny a reaktivní formy kyslíku, což vede k otevření paracelulárních TJ a k aktivaci subepiteliálních imunitních a stromálních buněk (fibroblasty, myofibroblasty a perivaskulární pericyty), které sídlí v lamina propria mucosae a uplatňují se při hojení a možné fibróze střeva. Tento popsáný mechanismus je považován za zásadní v patogenezi IBD.^{26,27}

1.2.3. Aktivace imunitního systému (slizniční imunita)

Složení střevní mikrobioty významně ovlivňuje imunitní systém, se kterým neustále vstupuje do vzájemných interakcí. Přítomnost eubiózy či dysbiózy rozhoduje o tom, jaká bude převládající imunitní odpověď.¹⁸

„Výše popsané mechanismy dysbiózy a dysfunkce epitelu vedou ke zvýšené expozici a prezentaci bakterií imunitnímu systému. Střevní imunitní buňky lze rozdělit na vrozené imunitní buňky a adaptivní imunitní buňky, které obě významně přispívají k imunitním reakcím u IBD.

Vrozené imunitní buňky (makrofágy, dendritické buňky, neutrofil, přirozené zabíječe, vrozené lymfoidní buňky) spolu interagují a produkují cytokiny, chemokiny a antimikrobiální látky, které spouští zánět, což vede k fagocytóze, prezentaci antigenu a aktivaci adaptivního imunitního systému.

Klíčovými hráči adaptivní imunitní odpovědi jsou T buňky, které jsou stimulované antigeny ve střevní lymfoidní tkáni (GALT) nebo mezenterických lymfatických uzlinách. Naivní T buňky jsou tak aktivovány a diferencovány do různých podskupin, jako jsou efektorové (Th1, Th17) - produkují zánětlivé cytokiny, regulační (Treg) – tlumí zánět a paměťové T buňky – poskytují dlouhodobou imunitu.“²⁸ Imunitní paměťové buňky rezidentní v tkáni (T_{RM}) pravděpodobně hrají významnou roli v distribuci zánětu (skip léze CD) či při recidivě zánětu v anastomóze po chirurgické resekci střeva.²⁷

1.2.4. Vliv zevního prostředí

Vliv zevního prostředí na rozvoj IBD je velmi významný. Jedná se o faktory ovlivňující mikrobiom a imunitní systém jedince. Můžeme sem zahrnout faktory jako jsou způsob porodu, expozice bakteriím, způsob výživy v časném kojeneckém věku, časně užívání antibiotik, socioekonomické prostředí, kouření, expozice různým látkám a podobně. Velmi významnou roli ale sehrává strava, která uplatňuje své imunomodulační vlastnosti. Podrobněji budou tyto faktory diskutovány v kapitole 1.3.

1.2.5. Genetická predispozice a epigenetické faktory

Celogenomové asociační studie identifikovaly více než 240 rizikových variant genů, avšak pouze u 4-13% pacientů lze vysvětlit vznik IBD na podkladě průkazu rizikového lokusu. Jedná se o geny ovlivňující různé imunitní dráhy, které jsou zodpovědné za rozpoznávání mikrobiálních produktů, řídí autofagii, regulují epiteliální bariéry či vrozenou a adaptivní imunitu.²⁷ Mutace v genech souvisejících

s autofagií (např. NOD2, XIAP, NPC1, IRGM, ATG16L1) zhoršují clearance různých invazních patogenů i funkci pohárkových buněk.

Mezi nejvíce zkoumané patří polymorfismy genu kódující NOD2/CARD15 receptor (nukleotid vazebná oligomerizační doména 2), které jsou spojovány s rizikem rozvoje CD.²⁹ Receptor NOD2 se řadí mezi cytoplasmatické PRR receptory (Pattern Recognition Receptors), který umožňuje rozpoznávání vzorů buněčných stěn gramnegativních i grampozitivních bakterií. Po jeho iniciaci bakteriálním peptidoglykanem (meso-DAP) nebo muramyl dipeptidem (MDP) dochází k aktivaci dráhy NF- κ B (nukleární faktor kappa B), spuštění vrozeného imunitního systému, uvolnění celé řady cytokinů (IL-1b, TNF-a, IL-6, IL-8) a regulaci produkce defensinů Panethovými buňkami.³⁰ U pacientů s IBD jsou mutace NOD2 spojeny se sníženým uvolňováním defensinů³¹ a zhoršenou prezentací antigenu MHC II³².

Kromě genetických faktorů je třeba zmínit i faktory epigenetické, které mohou modulovat genovou expresi, remodelaci chromatinu a metylaci DNA a regulovat imunitní odpověď na mikroorganismy. Jedná se například nekódující RNA, mikroRNA (miRNA) a další.³³

1.3. Rizikové faktory IBD

Skutečnost, že genetické faktory jsou zodpovědné pouze za malou část incidence IBD, naznačuje silnou roli faktorů zevního prostředí. Tyto environmentální faktory jsou souhrnně označovány jako exposom – souhrn všech možných expozičních čísel, které na něj působí během celého jeho života.³⁴ Mezi nejvýznamnější složky exposomu patří strava, jejíž vliv se projevuje napříč všemi kontinenty a je pravděpodobným vysvětlením rychlého nárůstu incidence IBD.³⁵ Kromě výživy bylo zkoumáno nesčetné množství faktorů zevního prostředí, kterým se budeme nadále věnovat.

„Na základě současného poznání bylo identifikováno devět faktorů, které významně zvyšují riziko IBD: kouření (CD), městský život (CD a IBD), apendektomie (CD), tonzilektomie (CD), expozice antibiotikům (IBD), užívání perorální antikoncepce (IBD), konzumace nealkoholických nápojů (UC), nedostatek vitamínu D (IBD) a enterohepatální druhy *Helicobacter* (IBD).

Mezi sedm nejvýznamnějších faktorů, které snižují riziko IBD, patří: fyzická aktivita (CD), kojení (IBD), sdílení postele (CD), konzumace čaje (UC), vysoké hladiny folátu (IBD), vysoké hladiny vitamínu D (CD) a infekce *H. pylori* (CD, UC a IBD).“³⁶

1.3.1. Pozitivní rodinná anamnéza

Pozitivní rodinná anamnéza IBD je zástupným znakem genetického a částečně environmentálního rizika rozvoje onemocnění.³⁷ Dlouhodobě je považována za nejsilnější rizikový faktor pro vznik IBD.³⁸ Pro genetický vliv hovoří vyšší míra výskytu IBD u jednovaječných dvojčat a prvostupňových příbuzných postižených jedinců.³⁹ Familiární výskyt je častější u CD než u UC, neboť riziko rozvoje CD je u prvostupňových příbuzných osmkrát vyšší oproti běžné populaci, zatímco pro UC je zvýšeno jen čtyřnásobně. U jednovaječných dvojčat je tento jev ještě výraznější, neboť pravděpodobnost postižení druhého dvojčete je až 56% pro CD a až 19% pro UC.^{40,41}

1.3.2. Hygiena

Hygienická teorie vychází z předpokladu, že zvýšení hygieny a s tím související snížená expozice infekčním agens (bakterie, helminti) v dětství vede k abnormální imunitní reakci a následnému rozvoji autoimunitních a alergických onemocnění.⁴²

Tato hypotéza však není použitelná pro všechny populace na celém světě. Proto byla rozšířena a vznikla nová hypotéza „mikroflóry“.^{43,44} Ta vychází z předpokladu, že zlepšená hygiena může vést ke snížení diverzity střevní mikroflóry a dysbióze, která je spoluzodpovědná za rozvoj IBD. Tato teorie je součástí širšího rámce spojujícího environmentální faktory (vakcinace, antibiotická terapie, urbanizace, industrializace, západní styl života) s nárůstem alergických a autoimunitních onemocnění, jako je IBD.^{45,46} Hypotézu hygienické teorie podporuje i přítomnost severojižního gradientu imunitních poruch, kdy industrializovaný a „hygienický“ sever má vyšší výskyt imunitních poruch a zrcadlově nižší incidenci infekčních onemocnění, zatímco jih vykazuje opačný vzorec výskytu.⁴⁷

Rozsáhlá metaanalýza, zmiňovaná v úvodu kapitoly 1.2., zkoumala i velké množství faktorů souvisejících s hygienou a životními podmínkami v dětství. Není překvapením, že situace, kdy byly děti více vystavovány vlivům mikrobioty zevního prostředí, snižovaly riziko rozvoje IBD. Protektivní vliv byl prokázán, pokud děti bydlely v blízkosti hospodářských zvířat (CD, UC), sdílely domov (CD), sdílely postel (CD, UC), vlastnily domácího mazlíčka (CD, UC) nebo dva a více sourozenců (CD, UC).³⁶

1.3.3. Mikrobiota

Změny v mikrobiomu jsou důsledkem kombinace endogenních a exogenních vlivů zevního prostředí a životního stylu. Problematikou střevní mikrobioty, dysbiózy a jejich klíčové rolí v patogenezi IBD jsme se zabývali v kapitolách 1.1.1. a 1.1.3.

Obecně lze konstatovat, že významným rizikovým faktorem pro rozvoj IBD je dysbióza, a to zejména ve smyslu snížené diverzity, o kterou můžeme přicházet různými mechanismy (odlišná kolonizace při porodu sekci, nekojení, jednotvárná strava, obezita, kouření, užívání antibiotik apod.). Byla studována řada potenciálních patogenů v souvislosti se vznikem IBD.²²

Mezi nejznámější „klíčové patogeny“ se řadí bakterie druhu *Yersinia*. Tato teorie je často označována jako „teorie ledniček“ nebo „hypotéza chladového řetězce“. „Podstatou této hypotézy je předpoklad, že u geneticky predisponovaných jedinců opakovaná expozice malým množstvím patogenů vyvolá nebo zhorší střevní zánět. Psychotrofní bakterie, kam patří i *Yersinia*, jsou schopné růst při teplotách kolem 0°C. Chlazením tak můžeme nevědomky potencovat expozice exogenním rizikovým faktorům, neboť více než polovina našich potravin je v určitém okamžiku chlazená. Míra kontaminace potravin *Yersiniemi* může dosahovat až 75% - lze tedy předpokládat, že jsme všichni těmto bakteriím pravidelně vystavováni v závislosti na způsobu výroby, přepravy či přípravy potravin. Díky výsledkům mnoha studií a observačních pozorování nacházíme četné paralely mezi *Yersinií* infekcí a CD. Například enterální výživa či CDED dieta vylučuje chlazené potraviny a vyžaduje loupání ovoce a zeleniny, čímž se kontaminace významně omezuje.

Klinická podobnost mezi CD a yersiniózou je známa již desítky let. Je zřejmé, že CD není způsobena invazí bakterií do střeva, ale spuštěním nadměrné imunitní reakce (např. diferenciací Treg lymfocytů směrem k Th17). *Yersinia* jsou schopny kolonizovat Peyerovy pláty tenkého střeva a lymfoidní folikuly kolon, což jsou místa počátečních aftoidních lézí u pacientů s CD. Mohou vést k lokální tvorbě epiteloïdních granulomů, které jsou rovněž charakteristickým znakem CD. Díky makrofágům a dendritickým buňkám se mohou šířit lymfatickou tkání až do mízních uzlin drénujících vždy určitou oblast – to může vysvětlovat, proč jsou léze CD ložiskové a recidivují na stejném místě. Zajímavé je i zjištění, že zmnožená mezenterická tuková tkáň obsahuje CD8 paměťové lymfocyty infekce *Yersinia*.

Nicméně zatímco každý je vystaven druhům *Yersinia*, jen u několika lidí se rozvine chronický střevní zánět. Společným jmenovatelem CD a *Yersinií* infekce jsou mutace v genech, které způsobí zhoršenou clearance bakterií – typickým příkladem je NOD2, která však vede k intenzivnější lokální imunitní reakci na *Yersinia*. Oproti Asiatům a Afričanům se vyskytují v evropské a středomořské populaci NOD2 mutace asociované s CD významně častěji (až 10% populace). Předpokládá se, že přenašečství této mutace mohlo být v době morových epidemií pro nosiče výhodnější obdobně jako je heterozygot srpkové anémie odolnější vůči malárii. Této asociaci odpovídá i pozorování korelace intenzity epidemií s výskytem NOD2 mutace.⁴⁸

Dalším zkoumaným mikroorganismem je kvasinka *Saccharomyces cerevisiae*, která působí jako protektivní faktor, neboť je spojována s příznivým (eubiotickým) mikrobiálním prostředím střeva.

V neposlední řadě stojí za pozornost i helminti, jejichž kolonizace nemusí vždy vyústit v patologii, ale může se vyvinout komenzální nebo i symbiotický vztah. Epidemiologické údaje spojují expozici hlístům s ochranou před imunitními poruchami, které zahrnují širokou škálu onemocnění včetně IBD.⁴⁵ Absence helmintů je naopak spojována s hygienickou teorií vzniku IBD (viz 1.2.2.).

1.3.4. Antibiotika

Existují silné důkazy spojující změny střevního mikrobiomu a rozvoj IBD (viz kapitola 1.1.1.). Antibiotika (ATB) jasně narušují střevní mikrobiom a rozkolísávají tím křehkou rovnováhu mezi střevní mikroflórou a střevním imunitním systémem. Antibiotika jako rizikový faktor byla spojována s rozvojem IBD nejprve v pediatrické populaci. Zvýšená pravděpodobnost rozvoje IBD byla zaznamenána v období tří měsíců od užití ATB a to zejména u dětí, které prodělaly sedm a více ATB cyklů.⁴⁹ Ačkoli současné důkazy nepotvrzují kauzální příčinnou souvislost s IBD, předpokládá se, že časná expozice antibiotik snižuje diverzitu mikrobiomu, ovlivňuje vývoj tolerance ke střevní mikrobiotě a následně zvyšuje nepřiměřenou imunitní reaktivitu, která je základem chronického střevního zánětu.⁵⁰

Obdobné údaje u dospělé populace byly získány až nedávno.⁵¹ Rozsáhlá studie prokázala, že užívání ATB, zejména používaných k léčbě gastrointestinálních patogenů, zvýšilo riziko rozvoje CD i UC ve všech věkových skupinách, ale nejvýznamnější bylo u jedinců ve věku 40 let a starších. Nejvyšší riziko rozvoje IBD bylo v období 1–2 let po expozici ATB. Toto riziko se dále zvyšovalo s kumulativní dávkou ATB (≥ 5 cyklů).

Důkazy těchto studií by nás proto měly vést k uvážlivějšímu užívání ATB ve všech věkových skupinách.⁵²

1.3.5. Kojení

Kojení je nejlepší formou výživy v kojeneckém věku z nutričního i z imunologického hlediska. Právem ho proto řadíme mezi protektivní faktory vzniku nejenom IBD, ale i celé řady jiných nemocí.^{53,54}

Kojení ovlivňuje rozvoj imunitně zprostředkovaných onemocnění prostřednictvím několika mechanismů: podporuje navození orální tolerance antigenů, přispívá k zachování integrity epiteliální bariéry, snižuje celkovou nemocnost v kojeneckém věku a má i přímé imunologické účinky^{55,56}. Kojení významně ovlivňuje i složení střevní mikroflóry, což vede k vyššímu množství bakterií rodu *Firmicutes* a *Actinobacteria* ve srovnání s kojenci krmenými umělou mléčnou formulí.⁵⁷

Na základě dat ze systematického review⁵⁸ víme, že kojení působí jako ochranný faktor proti rozvoji CD i UC. Tato asociace je patrná ve studiích po celém světě. Významnou roli hraje i délka kojení – čím déle jsou děti kojeny, tím více klesá riziko vzniku IBD. Maximální efekt byl prokázán u dětí kojených alespoň 12 měsíců.

1.3.6. Strava

Strava je považována za rizikový faktor univerzálně přítomný na celém světě. Její vliv na rozvoj civilizačních a autoimunitních onemocnění prokazují četné studie.³⁵ Na stravu dnes nepohlížíme jen z hlediska nutričního, ale zdůrazňujeme i její imunomodulační efekt. Jednotlivé složky potravy mohou na imunitní systém působit buď přímo, nebo prostřednictvím střevního mikrobiomu. Přesné mechanismy, kterými strava vyvolává mikrobiální dysbiózu a vede k nástupu jednotlivých chronických onemocnění, však nejsou dosud plně pochopeny. Jednou z možných cest ovlivnění mikrobioty je pestrost a skladba stravy, která koreluje s diverzitou bakteriálního osídlení střeva. Strava totiž není zdrojem živin jen pro organismus, ale i pro samotný mikrobiom. Snížená pestrost a nedostatek vlákniny pak vytváří negativní selekční tlak na citlivé druhy mikrobioty a způsobuje dysbiózu, která vede k snížení produkce mikrobiálních metabolitů, jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), které jsou důležité pro udržení homeostázy střevní sliznice a mají protizánětlivé vlastnosti. Kromě toho je podporována i expanze a aktivita bakterií rozkládajících hlenovou vrstvu tlustého střeva, což má za následek dysfunkci střevní bariéry (viz kapitola 1.1.2.).^{22,35} Naproti tomu rostlinná strava, bohatá na vlákninu, zvyšuje mikrobiální diverzitu, podporuje růst protektivních kmenů (*Bacteroides* a *Firmicutes*) a produkuje prospěšné mikrobiální metabolity (SCFA).

Za velmi silný rizikový faktor je považován způsob stravování běžný v „západním“ světě. Industrializace a s ní spojený ekonomický růst umožňují snazší přístup k živočišným zdrojům. Západní dieta je proto charakteristická zvýšeným příjmem živočišných bílkovin, živočišných tuků, sníženým obsahem vlákniny a je energeticky bohatá (velké zastoupení cukrů a tuků). Na několika zvířecích modelech bylo prokázáno, že dieta s vysokým obsahem tuku, cukru, lepku, červeného masa, maltodextrinu a emulgátorů může vyvolat nebo urychlit střevní zánět. Oproti tomu protektivní působení prokázaly některé druhy vlákniny a sójová bílkovina.⁵⁹ V souladu s tím většina studií poukazuje na zvýšené riziko IBD u lidí, kteří konzumují větší množství červeného masa a tuků, zejména polynenasycených mastných kyselin (PUFA) a omega-6 mastných kyselin (n-6), a nižší riziko u lidí, kteří konzumují stravu s vysokým obsahem vlákniny, ovoce, a zeleniny - bohaté na omega-3 mastné kyseliny (n-3).⁶⁰

PUFA mohou na imunitní systém působit přímo, neboť jsou prekurzory eikosanoidů, z nichž vznikají některé mediátory zánětu. Zatímco n-6 mastné kyseliny dávají

vzniknout eikosanoidům působícím prozánětlivě, n-3 mastné kyseliny mají efekt zcela opačný - protizánětlivý. Důležitý je proto jejich vzájemný poměr ve stravě. PUFA mohou působit i na střevní mikroflóru, modulují střevní imunitní systém, a tím ovlivňují interakce mezi hostitelem a mikrobiomem.²⁵ Vyšší příjem n-3 a zvýšený poměr n-3/n-6 může být protektivním faktorem rozvoje UC.⁶¹ Hodnocením profilů plazmatických hladin mastných kyselin u nově diagnostikovaných pacientů s CD jsme se zabývali i v naší práci:

> [Physiol Res. 2021 Nov 29;70\(5\):799-808. doi: 10.33549/physiolres.934665. Epub 2021 Sep 10.](#)

The assessment of plasma fatty acid profiles in newly diagnosed treatment-naive paediatric Crohn's disease

J Schwarz ¹, M Vecka, F Stožický, R Pomahačová, B Staňková, E Tvrzická, M Kreslová, R Zahálková, J Sýkora

Affiliations + expand

PMID: 34505533 PMCID: PMC8820526 DOI: 10.33549/physiolres.934665

IF 2,139

Ačkoli jsme prokázali silnou korelaci hladin mastných kyselin s aktivitou onemocnění i zánětlivou odpovědí, nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly v dietním příjmu celkové energie, obsahu tuků nebo složení mastných kyselin.⁶²

Kromě stravy byl zkoumán vliv různých nápojů. Zatímco konzumace čaje je spojována se snížením rizika UC, konzumace takzvaných soft drinks ji zvyšuje.⁶³ Vliv konzumace kávy nebo alkoholu rozvoj IBD neovlivňuje.

Další složkou stravy, podezřelou z podpory rozvoje IBD, jsou potravinová aditiva, kam se řadí například maltodextrin, emulgátory (narušují slizniční bariéru), karagen nebo sukralóza. Je však třeba přiznat, že většina přípravků enterální výživy používaných k léčbě CD tato aditiva obsahují.⁶⁴

1.3.7. Kouření

Kouření je dobře známým rizikovým faktorem IBD, který byl studován již od osmdesátých let 20. století. Jeho vliv na jednotlivé typy IBD se liší. Zatímco u CD významně zvyšuje riziko jejího vzniku a vede k častějším relapsům a komplikovanému průběhu, u pacientů s UC kouření působí jako protektivní faktor (současní kuřáci mají nízké riziko rozvoje UC, průběh UC je u současných kuřáků

mírnější).^{65,66} Zdá se, že účinky kouření/nikotinu na CD a UC nezávisí na typu onemocnění, ale na lokalizaci zánětu.⁶⁷ Při pokusech na zvířecím modelu kolitidy byly prokázány rozdílné efekty nikotinu na tenké a tlusté střevo. V jejunu nikotin způsobil snížení tvorby prostaglandinu E2 (PGE2) a zvýšení aktivity syntetázy oxidu dusnatého (NOS), aniž by měl vliv na mikrocirkulaci, zatímco v kolon byla mikrocirkulace zvýšená, ale aktivita NOS nebo PGE2 ovlivněna nebyla.⁶⁸ Navzdory dlouholetému zkoumání tohoto rizikového faktoru zatím stále neznáme přesný mechanismus, jakým působí. Předpokládá se však působení prostřednictvím epigenetických změn, které ovlivňují adaptivní a imunitní odpověď, autofagii a složení střevní mikroflóry.³⁶

Vliv kouření ale nepůsobí na všechny populace stejně. Při analýze dostupných studií se zdá, že role kouření je silně modifikována genetickými faktory a etnickým původem, neboť vztah kouření k rozvoji CD byl pozorován pouze u nežidovské bělošské populace.³⁶

1.3.8. Socioekonomický status

Údaje o asociaci socioekonomického postavení a rizika IBD jsou smíšené. Nárůst incidence IBD jde ruku v ruce s ekonomickým rozvojem⁵, což je dáváno do souvislosti s „westernizací“ populace – přejímáním západního stylu života.³⁵ To pravděpodobně vysvětluje i důvod, proč mají lidé žijící na venkově nižší riziko výskytu IBD oproti lidem žijícím ve městech.⁶⁹ Rovněž jedinci, kteří migrují z oblastí s nízkou prevalencí IBD do oblastí s vysokou prevalencí, tj. z méně rozvinutých oblastí do rozvinutějších, jsou náchylnější k rozvoji IBD, což postihuje především potomky první a druhé generace. Všechna tato zjištění jsou v souladu s hygienickou teorií vzniku autoimunitních poruch, která byla zmiňována v kapitole 1.2.2.

1.3.9. Vitamin D, zinek a mikronutrienty

Vitamin D má imunomodulační vlastnosti, a proto je jeho nedostatek spojován s řadou chronických onemocnění. Kauzální souvislost s IBD však zatím nebyla prokázána. Víme, že nedostatek vitamínu D je u pacientů s IBD častý a vede ke snížení denzity kostí. Vliv suplementace vitamínu D na snížení počtu relapsů či zlepšení kvality života dostupná data dostatečně nepotvrzují. Proto zůstává odpověď na otázku vlivu vitamínu D na výskyt a průběh IBD nejasná.^{34,70}

Zinek (Zn) hraje klíčovou roli v autofagii, bakteriální clearans⁷¹ a je nezbytný pro růst buněk a homeostázu střevního epitelu⁷², proto je jeho nedostatečný příjem spojován s CD. Ačkoli jsou snížené hladiny mikronutrientů spíše následkem aktivity onemocnění, zdá se, že snížená hladina Zn v klidové fázi CD je prediktorem

časnějšího relapsu.⁷³ Zinek tedy může být citlivým prognostickým markerem subklinicky aktivního onemocnění.

1.3.10. Nesteroidní protizánětlivé léky

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) patří mezi nejčastěji předepisovaná farmaka. Běžným a očekávaným nežádoucím účinkem NSAID je poškození sliznice GIT.⁷⁴ Důkazy spojující užívání NSAID se vzplanutím IBD jsou nekonzistentní. Existují jak studie spojující vyšší riziko vzniku či exacerbace IBD s užíváním NSAID, tak studie, které tyto souvislosti neprokazují. Zdá se ale nepravděpodobné, že by bylo krátkodobé užívání škodlivé.⁵⁹ Přesto někteří autoři doporučují pacientům s IBD a případně těm, kteří mají vyšší riziko vzniku IBD, aby se těmito léky vyhýbali.⁷⁴

1.3.11. Stres, úzkost, deprese

Vztah mezi psychiatrickým onemocněním a IBD je obousměrný. Je známo, že osoby trpící IBD mají vyšší výskyt úzkosti i deprese a že somatické onemocnění deprese zhoršuje. Stres, úzkost a deprese však nebyly prokázány jako rizikové faktory pro pozdější rozvoj IBD. Všechny však zhoršují průběh IBD.⁵⁹ U osob s IBD byl zaznamenán významný nárůst psychiatrických poruch nejméně 5 let před diagnózou IBD.⁷⁵ Lze proto odvozovat, že psychiatrická onemocnění mohou sdílet rizikové faktory s IBD, sdílet konečnou zánětlivou dráhu, měnit systémovou imunitní odpověď, ovlivňovat střevní mikrobiom nebo kombinovat více zmíněných variant.

1.3.12. Infekce *Helicobacter*

Infekci žaludku *Helicobacterem pylori* (*H.p.*) řadíme mezi protektivní faktory, neboť studie opakovaně potvrdily, že jedinci exponovaní *H.p.* mají o 57% nižší pravděpodobnost rozvoje IBD. Tato asociace byla výraznější v dětském věku.^{36,76} Naopak střevní kolonizace druhu *Helicobacter* jsou spojeny s rozvojem IBD, a to zejména s CD. Jedná se především o enterohepatální druhy *Helicobacter* (EHS) a druhy podobné EHS.³⁶

1.3.13. Apendektomie a tonzilektomie

Pacienti po apendektomii mají významně nižší riziko rozvoje UC.⁵⁹ Ochranný vliv apendektomie byl však pozorován pouze v případě, pokud byla histologicky prokázána apendicitida^{34,59} a operace byla provedena před 20. rokem věku.⁷⁷

Naproti tomu apendektomie může být rizikovým faktorem pro CD. Toto riziko je zvláště vysoké během jednoho roku po operaci.⁵⁹ Pokud od operace uplynulo více než 5 let, riziko se snížilo, což naznačuje, že souvislost může být zkreslena zbytečnými apendektomiemi prováděnými u pacientů s počínající CD, kteří mají příznaky podobné apendicitidě.⁷⁸

Rovněž předchozí tonsilektomie byla spojována s rozvojem CD. Zkreslujícím faktorem však může být zvýšená expozice antibiotikům, kterou pacienti podstupovali před tonsilektomií.³⁶

Neexistuje žádná souvislost mezi tonsilektomií a nástupem UC.⁵⁹

1.3.14. Orální kontracepce

Analýza 20 studií prokázala zvýšené riziko rozvoje IBD u pacientek, které užívaly orální kontracepci (OC), ve srovnání s těmi, které těmito léky vystaveny nebyly. Pro pacientky s CD došlo k navýšení rizika o 24%, zatímco u pacientek s UC bylo riziko vyšší o 30%.⁷⁹ Míra rizika byla spojena s délkou užívání OC. Delší expozice byla spojena se zvýšeným rizikem a pokud byla OC vysazena, riziko se vrátilo na úroveň neexponované populace.⁸⁰ Orální kontracepce však nemá vliv na exacerbaci IBD.⁵⁹ Mechanismus, kterým OC zvyšují riziko IBD, není znám. Je však známo, že estrogen zvyšuje humorální imunitu a proliferaci makrofágů (zesiluje zánětlivou odpověď), zatímco progesteron imunitní reakce potlačuje.³⁴

1.3.15. Fyzická aktivita

Pravidelná fyzická aktivita je jedním ze základních pilířů zdravého životního stylu, a proto je doporučována nejenom u pacientů s IBD. Zatímco nebyl prokázán žádný vztah fyzické aktivity k rozvoji UC, velmi vysoká fyzická aktivita u Evropanů snižuje riziko vzniku CD (RR, 0,62; 95% CI, 0,43-0,91).⁸¹

1.4. Léčba

Vzhledem k tomu, že etiopatogeneze IBD je multifaktoriální, nelze očekávat, že se v nejbližší době podaří nalézt kauzální léčbu. Terapeutické možnosti léčby se však stále rozšiřují, a umožňují nám tak pozitivně ovlivňovat průběh onemocnění.⁸²

„Současná léčba zahrnuje necílené terapie, mezi které patří:

- aminosalicyláty (sulfasalazin, mesalazin)
- glukokortikoidy (prednison, budesonid)
- imunomodulátory (metotrexát, azathioprim, thiopurin, cyklosporin A, tacrolimus) a

cílené biologické terapie, které působí prostřednictvím jednoho z následujících mechanismů:

- neutralizují cytokiny, které podporují zánět (např. protilátky proti TNF- α), např. infliximab, adalimumab
- řídí diferenciaci a funkci specializovaných imunitních podskupin (např. protilátky proti IL-12 a IL-23), např. ustekinumab
- blokují signální transdukční kaskády (např. inhibitory Janus kinázy), např. upadacitinib
- nebo moduluje lymfocytární transport (např. anti- $\alpha 4\beta 7$ integrinové protilátky), např. vedolisumab

Biologická léčba je u mnoha pacientů účinná, ale až 30 % pacientů nemá odezvu na úvodní léčbu a až u 50 % pacientů se odpověď časem ztrácí.⁴²⁷

Ideální léčba by měla zasahovat do patofyziologického děje. Vzhledem k tomu, že strava a mikrobiota patří mezi hlavní enviromentální faktory, zaměřuje se aktuální léčba na jejich modifikaci. V obecné rovině je doporučováno změnit stravovací návyky – nahradit westernizovanou stravu rostlinnou stravou³⁵ a/nebo pozitivně ovlivňovat střevní dysbiózu.

Exkluzivní enterální výživa (EEN), CDED dieta i CD-treat dieta vycházejí ze společného principu, kdy vyloučením některých složek stravy ovlivníme slizniční dysbiózu, obnovíme bariérovou funkci střevního epitelu a protizánětlivě půsíme na imunitní systém. Efektivita těchto přístupů (EEN, CDED) je srovnatelná s kortikoterapií (navození remise až 90%), oproti ní však mnohem častěji dosahují slizničního hojení a vedou ke zlepšení růstu. Jsou proto první volbou léčby luminální formy CD.^{14,83,84}

Prebiotika zvyšují mikrobiální diverzitu, podporují růst protektivních kmenů a tím modifikují složení střevní mikroflóry. Mezi významná probiotika patří butyrát, který patří mezi SCFA. Studie prokazují jeho příznivé účinky na imunitní funkci střev a

funkci epiteliální bariéry. Zdá se proto být vhodným doplňkem léčby střevního zánětu i k udržení remise IBD.⁸⁵

Probiotika mohou být fyziologickou a netoxickou strategií k prevenci a léčbě IBD. Kompetitivně působí na střevní mikrobiom, produkují antimikrobiální metabolity, ovlivňují imunitní reakce i střevní epitel a tím přispívají k obnovení mikrobiální rovnováhy.^{18,19} „Většina existujících probiotik naráží na rezistenci vůči kolonizaci ve střevě hostitele a jsou přítomna pouze po omezenou dobu, a to i po dlouhodobém podávání. Proto byly zkoumány nové alternativy, včetně použití geneticky modifikovaných organismů s rekombinantními bakteriemi jako vektory pro dodání terapeutických molekul do cílových míst ve střevě.“¹⁸ Použití probiotik, zejména druhů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, vedlo u pacientů s UC ke zlepšení symptomů a navození/udržení období remise.⁸⁶ U pacientů s CD obdobný efekt probiotik nebyl prokázán.

Další metodou manipulace s mikroflórou je transplantace fekální mikrobioty (FMT). Randomizované klinické studie, hodnotící přínosy použití FMT, však prokázaly účinnost především u pacientů s UC.^{18,82,87}

Léčba helminty nebo produkty z helmintů je další slibnou cestou, neboť helminti mají dobrý bezpečnostní profil a pozitivní výsledky ve studiích léčby IBD. V kontextu hygienické hypotézy může expozice helmintů v dětství přispět k ochraně před poruchami imunity v dospělosti.⁴⁵

Chirurgická léčba není v současnosti vnímána jako primární léčebná možnost, neboť hlavní indikací chirurgické léčby je řešení komplikovaných a refrakterních forem IBD (např. stenóza, píštěl, krvácení, perforace). Poslední studie však naznačují, že u vybrané skupiny pacientů s CD s lokalizovanou ileální nebo ileocekální formou má časná ileocekální resekce (ICR) lepší výsledky než léčba a-TNF preparáty a vede k nižší potřebě protizánětlivých léků.^{88,89} Práce, na které jsem se podílel, porovnávala různé chirurgické přístupy. Z našich dat vyplývá, že laparoskopická operace by měla být považována za preferovaný chirurgický přístup pro primární ICR.⁹⁰

› [Pediatr Surg Int. 2023 Feb 27;39\(1\):140. doi: 10.1007/s00383-023-05419-9.](https://doi.org/10.1007/s00383-023-05419-9)

Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease in children

V Dotlacil ¹, T Lerchova ², S Coufal ³, B Kucerova ⁴, J Schwarz ⁵, O Hradsky ², R Skaba ⁴, M Rygl ⁴

Affiliations + expand

PMID: 36847848 PMCID: PMC9971069 DOI: 10.1007/s00383-023-05419-9

IF 1,8

2. Cíl

2.1. Výchozí myšlenka

Úvodním podnětem k hodnocení incidence dětských pacientů s IBD v Plzeňském kraji (PLK) bylo nápadné nakupení nově diagnostikovaných dětí z okresu Tachov (konkrétně z města Stříbra a jeho okolí), které tvořily v letech 2010–2011 více než 25 % nových případů, ačkoli v této oblasti žije pouze 10 % populace PLK. Tito pacienti nebyli v příbuzenském vztahu a nebyli v péči stejného praktického pediatra. Kladli jsme si proto otázku, zda se jedná o náhodný jev, nebo o statisticky významné pozorování, které by mohlo být základem hledání společného etiopatogenetického faktoru.

2.2. Primární a sekundární cíle

Primárním cílem této práce je:

- 1) stanovit a prospektivně sledovat incidenci IBD v našem kraji (PLK) u pediatrických pacientů (<19 let),
- 2) zjištěná data statisticky zhodnotit, charakterizovat rozdíly podle věku, pohlaví a diagnózy a
- 3) zjistit, zda námi pozorované rozdíly zvýšeného výskytu IBD v okolí Stříbra jsou statisticky významné, nebo zda se jedná pouze o náhodný jev.

Sekundárním cílem je:

- 1) porovnání našich výsledků s historickými údaji o incidenci IBD v ČR včetně stanovení aktuálních trendů a
- 2) stanovit projekci budoucí incidence IBD a předpovědní model následně ověřit v klinické praxi.

3. Soubor a metodika

3.1. Sledovaná oblast

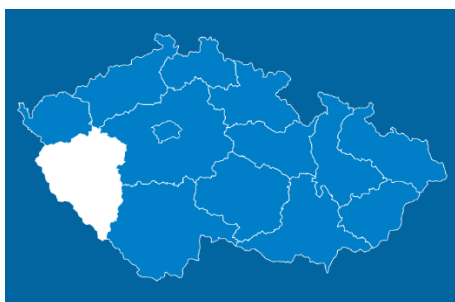
Oblast zájmu jsme omezili pouze na PLK (obr. 1), neboť naprostá většina pediatrických pacientů (<19 let) z PLK, s podezřením na IBD, je odesílána do našeho centra, které je jediné v kraji. Je proto velmi nepravděpodobné, že by pacient <15 let, žijící na území PLK, byl diagnostikován na jiném pracovišti a unikl tak statistické analýze. Zanedbatelné množství dětí v adolescentním věku (>15 let), pokud vůbec nějaké, je diagnostikováno nebo léčeno dospělými gastroenterology.

Plzeňský kraj je třetím největším krajem České republiky a třetím nejméně zalidněným (79,1 obyvatel na km²). Území PLK má rozlohu 7649 km² a žije v něm cca 611 181 obyvatel (8. místo ze 14 krajů), což je cca 6 % z celkového počtu obyvatel ČR. Pediatrická populace tvoří přibližně 20% populace v tomto regionu (údaje Českého statistického úřadu k 31.12.2022 včetně uprchlíků).⁹¹

Struktura sídel je v porovnání s ČR atypická. PLK má 501 obcí, z toho jen 57 měst a 12 městysů, ve kterých žije 405 610 obyvatel, tj. 67 % z celkového počtu obyvatel kraje. Pro PLK je typický vysoký počet malých obcí. Více než čtyři z pěti obcí v regionu mají méně než 2000 obyvatel a více než 30 % obyvatel regionu žije v těchto malých městech a vesnicích. Města střední velikosti téměř chybí. Město Plzeň je přirozeným centrem regionu; v současnosti je čtvrtým největším městem České republiky s přibližně 181 000 obyvateli (téměř 30% obyvatel PLK).

Životní prostředí PLK v rámci ČR můžeme hodnotit příznivě. K nejméně zatíženým oblastem náleží horské partie Šumavy, Českého lesa, západní Brdy a oblast v okolí Manětína a Nečtin. Výjimku tvoří Plzeň a její okolí, kde je životní prostředí extrémně narušeno. Plzeň se svým okolím je zatížena vysokou koncentrací průmyslových aktivit a silniční dopravou. Devastace krajiny po těžbě je nejrozsáhlejší v lokalitách Nýřany-Tlučná-Vejprnice, Břasy-Radnice, Stříbrsko a Ejpvovicko.⁹¹

Obr. 1 – Plzeňský kraj



3.2. Sledovaná populace a diagnostika

Do studie byli prospektivně zařazováni nově diagnostikovaní pacienti s trvalým bydlištěm v PLK, kterým v době diagnózy IBD bylo <19 let a jejichž diagnóza byla jednoznačná. Současně byl zaznamenán věk, pohlaví, PSČ trvalého bydliště a typ IBD. Datum počáteční diagnózy bylo stanoveno jako den endoskopického vyšetření. Pokud došlo v průběhu sledování k přehodnocení diagnózy, např. pokud byla původně diagnostikována IBD-U a následně reklasifikována na CD nebo UC, byla v databázi ponechána původní diagnóza IBD-U.

Diagnóza IBD (viz kapitola 1.1.3.) byla stanovena dle Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí, které vychází z tzv. Portsých kritérií.^{13,14} Všichni pacienti tedy podstoupili fyzikální, laboratorní a zobrazovací vyšetření, na základě kterých bylo indikováno endoskopické vyšetření s odběrem bioptických vzorků, které byly následně zhodnoceny klinickými patologi. Dle výsledků provedených vyšetření byli pacienti rozděleni do tří hlavních klinických typů: CD, UC a IBD-U.

3.3. Sběr dat

Aby bylo možné pacienty dlouhodobě sledovat a minimalizovalo se riziko neúplnosti dat, podílel jsem se na vzniku aplikace, která sběr dat zautomatizovala. Data jsou díky tomu prospektivně získávána z interní počítačové klinické databáze pomocí datového formuláře. Aplikace, která má společnou architekturu klientského servisu, poskytuje prostředky pro sběr dat jak ručně, prostřednictvím strukturovaných webových formulářů, tak automaticky z jiných zdravotnických systémů využívajících český datový standard pro výměnu zdravotnických dat (DASTA). Plně automatická výměna dat mezi aplikací a nemocničním informačním systémem snižuje možnost lidské chyby při zadávání dat a zlepšuje tak přesnost a kvalitu dat. Systém byl vyvinut ve spolupráci s NTIS – Nové technologie pro informační společnost, Výzkumné centrum Fakulty aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni. Údaje o velikosti dětské populace (<19 let), včetně věkové a pohlavní stratifikace dle sídla, byly získány z údajů Českého statistického úřadu.

3.4. Statistická analýza

Pro shrnutí charakteristik celé populace byla použita standardní popisná statistika. Data byla analyzována pro každé časové období a stratifikována podle věku, pohlaví a regionu. Pacienti s IBD byli analyzováni ve dvou věkových

kategoriích: 0-15 let a 0-19 let. Časové období, za které byla data hodnocena, bylo od 1. ledna 2000 do 31. prosince 2015. Data získaná v následujících letech byla použita pouze k ověření predikce incidence bez podrobnější analýzy.

Incidence za sledované období se vypočítá dle následující rovnice:

$$\text{incidence} = \frac{\text{počet nově zjištěných případů}}{\text{velikost rezidentní pediatrické populace}}$$

a je vyjádřena jako nové případy na 100 000 pediatrických osob za rok.

K měření rozdílů mezi skupinami byl použit Studentův t -test (nepárový, 2-stranný) a stratifikovaná analýza odrážející věk a pohlaví. Pro vyhodnocení významnosti a přesnosti odhadu byla vypočtena hodnota $p < 0,05$ a 95% CI .

Trendy výskytu a časové projekce IBD a jeho podtypů s počtem případů jako závislou proměnnou a velikostí populace jako proměnnou offsetu byly odhadnuty pomocí lineárních regresních analýz a korelačních koeficientů.

Lineární regrese je statistický proces pro určení přímky, která nejlépe reprezentuje obecný trend datové sady. Sestavenou rovnici lze použít k předpovědi hodnot, které nebyly shromážděny v původní datové sadě. Zahrnuje dvě proměnné: y jako závislou proměnnou (v našem případě roky) a x jako nezávislou proměnnou (incidence). Rovnice má tvar

$$y = mx + b$$

kde m je regresní koeficient a b je místo, kde přímka protíná osu y.

4. Výsledky za období 2000-2015

Výsledky této práce byly publikovány v Česko-slovenské pediatrii⁹² a World Journal of Gastroenterology⁹³.

Incidence idiopatických střevních zánětů u dětí a dospívajících v Plzeňském kraji v letech 2001–2011 Prospektivní studie

Autoři: J. Schwarz; J. Sýkora

Působíště autorů: Dětská klinika FN a LF UK, Plzeň přednosta prof. MUDr. J. Kobr, Ph. D.

Vyšlo v časopise: Čes-slov Pediat 2013; 68 (3): 149-156.

Kategorie: Původní práce



[World J Gastroenterol](#). 2017 Jun 14; 23(22): 4090–4101.

PMCID: PMC5473128

Published online 2017 Jun 14. doi: [10.3748/wjg.v23.i22.4090](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.4090)

PMID: [28652662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652662/)

Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015

[Jan Schwarz](#), [Josef Sýkora](#), [Dominika Cvalínová](#), [Renáta Pomahačová](#), [Jana Klečková](#), [Martin Kryl](#), and [Petr Včelák](#)

IF 3,3

4.1. Demografická charakteristika souboru

Demografické charakteristiky jsou souhrnně uvedeny v Tab. 1. K roku 2015 byla do elektronických databází vložena data od 170 pacientů (<19 let), z toho 96 bylo ve věkové kategorii <15 let.

Z celého souboru bylo 59,4 % mužů. Střední věk pacientů s IBD byl 14,2 roku (rozpětí: 1,4-18,3), pro CD 14,1 (1,4-18,1), pro UC 14,6 (2,7-18,3) a pro IBD-U 14,1 (2,5-17,7). Medián věku v době diagnózy se nelišil mezi CD a UC a rovněž nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly mezi věkem chlapců a dívek.

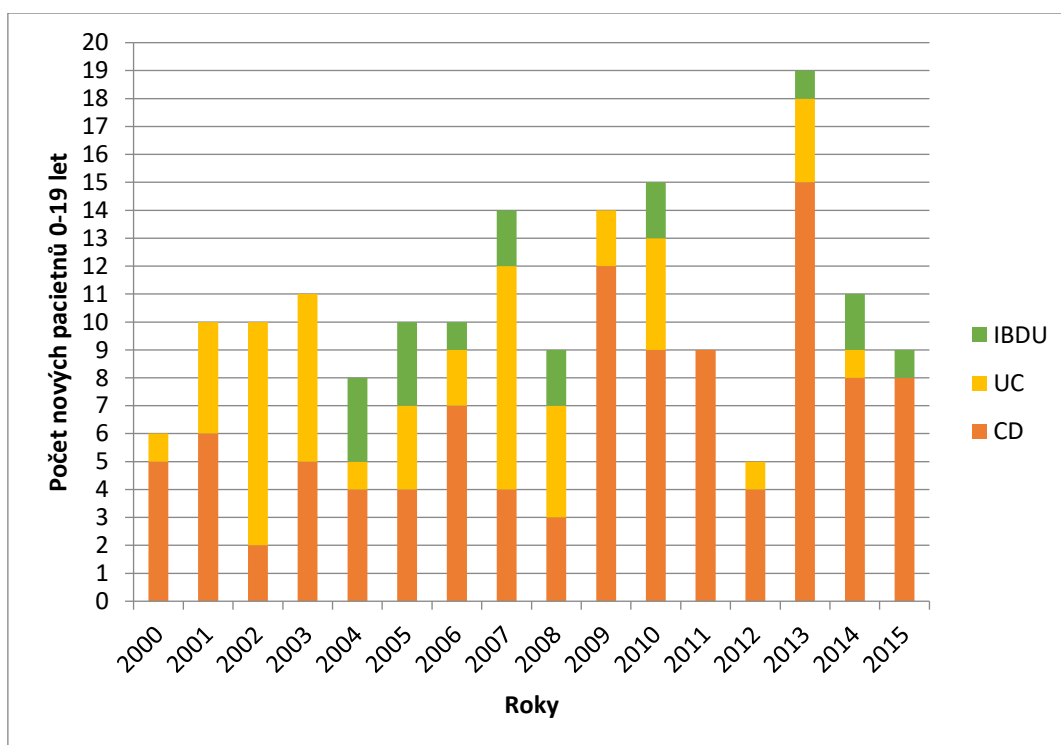
Tab. 1 – Demografické charakteristiky souboru za období 2000-2015

	CD	UC	IBD-U	IBD
Počet pacientů, <i>n</i>	105	48	17	170
Muži	68	24	9	101
Ženy	37	24	8	69
Věk - medián v letech (rozpětí)	14,1 (1,4-18,1)	14,6 (2,7-18,3)	14,1 (2,5-17,7)	14,2 (1,4-18,3)

4.2. Rozdělení souboru dle typu IBD

Počty nově diagnostikovaných v každém roce sledovaného období ukazuje Graf 1. V souboru bylo celkem 105 pacientů s CD (61,8 %), 48 s UC (28,2 %) a 17 s IBD-U (10 %). Diagnóza CD byla dvakrát častější než UC (poměr CD k UC byl 2,2:1). Ze 17 pacientů s IBD-U byla počáteční diagnóza IBD-U změněna u 13 (76,5 %), přičemž 7 (41,2 %) bylo během sledování reklasifikováno na UC a 6 (35,3 %) na CD.

Graf 1 – Počet nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině 0-19 let v jednotlivých letech sledovaného období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD.



4.3. Incidence v kohortě 0-15 a 0-19 let

Vypočtené incidence jednotlivých typů IBD za období 16letého sledování shrnuje Tab. 2. Ve věkové skupině 0-15 let byla celková incidence IBD stanovena na 7,3 na 100 000 dětí/rok (95 % CI: 6,1–8,5), pro CD 4,6 (95 % CI: 3,7–5,5), pro UC 2,0 (95 % CI: 1,3-2,7) a pro IBD-U 0,7 (95 % CI: 0,1-1,3). Mezi dětmi ve věku 0-19 let byly příslušné incidence 10,0 (95 % CI: 9,2-10,9) pro IBD, 6,2 (95 % CI: 4,7-7,7) pro CD, 2,8 (95 % CI: 1,5-4,1) pro UC a 1,0 (95 % CI: 0,2-1,8) pro IBD-U.

Tab. 2 – Incidence jednotlivých typů IBD na 100 000 dětí a rok rozdělené dle věkových skupin (Plzeňský kraj, období 2000-2015).

	0-15 let	0-19 let
IBD	7,3	10
CD	4,6	6,2
UC	2,0	2,8
IBD-U	0,7	1,0

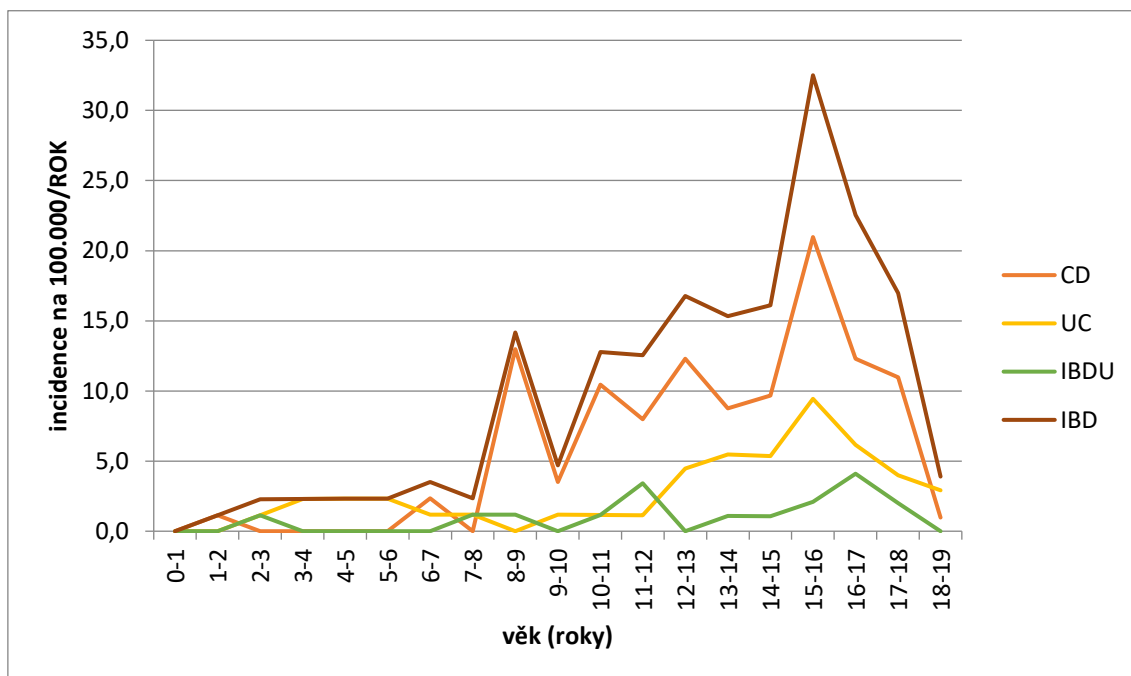
4.4. Incidence dle věku

Věkově specifickou incidenci IBD, CD, UC a IBD-U zobrazuje Graf 2. Diagnóza byla nejčastěji stanovena po dosažení věku 10 let pro IBD; věk v době diagnózy byl méně než 10 let u 30 dětí (17,6 %). Časná prezentace IBD (před dosažením věku 6 let) byla pozorována u 0,58 %, 4,1 %, 0,58 % a 5,29 % dětí s CD, UC, IBD-U a IBD. Celková incidence IBD vzrostla z 3,5 (95 % CI: 2,5–4,3) na 100 000 osob/rok ve skupině 0–10letých na 16,6 (95 % CI: 12,5–20,1) na 100 000 osob/rok ve skupině 11-19 let ($P = 0,0003$).

Nejvyšší výskyt IBD byl pozorován ve věkové skupině 15 let. Statisticky významně zvýšená incidence u patnáctiletých probandů byla prokázána pro všechny podtypy střevních zánětů – CD ($P = 0,0006$), UC ($P = 0,002$) a IBD-U ($P = 0,01$). Věkově standardizovaná incidence byla statisticky významná pro muže i ženy u IBD ($P = 0,001$ a $P = 0,01$), CD ($P = 0,006$ a $P = 0,01$) a UC ($P = 0,02$ a $P = 0,001$), zatímco pro IBD-U ($P = 0,047$ a $P = 0,058$) dosáhla hraniční statistické významnosti.

U dětí ve věku 0 až 10 let nebyly nalezeny žádné rozdíly ve věkové distribuci mezi CD, UC a IBD-U, zatímco starší skupina (11 až 19 let) měla významně zvýšený výskyt CD ve srovnání s UC a IBD-U ($P < 0,001$).

Graf 2 - Věkově specifická incidence na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD. Výskyt IBD významně rostl s věkem ($P = 0,0003$).

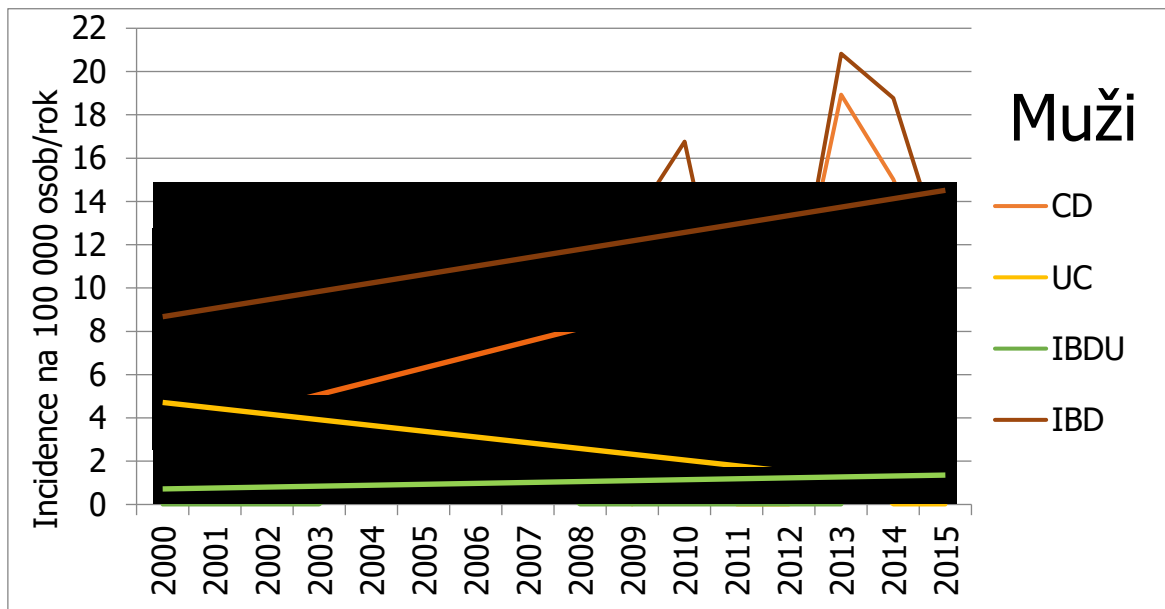


4.5. Charakteristika dle pohlaví

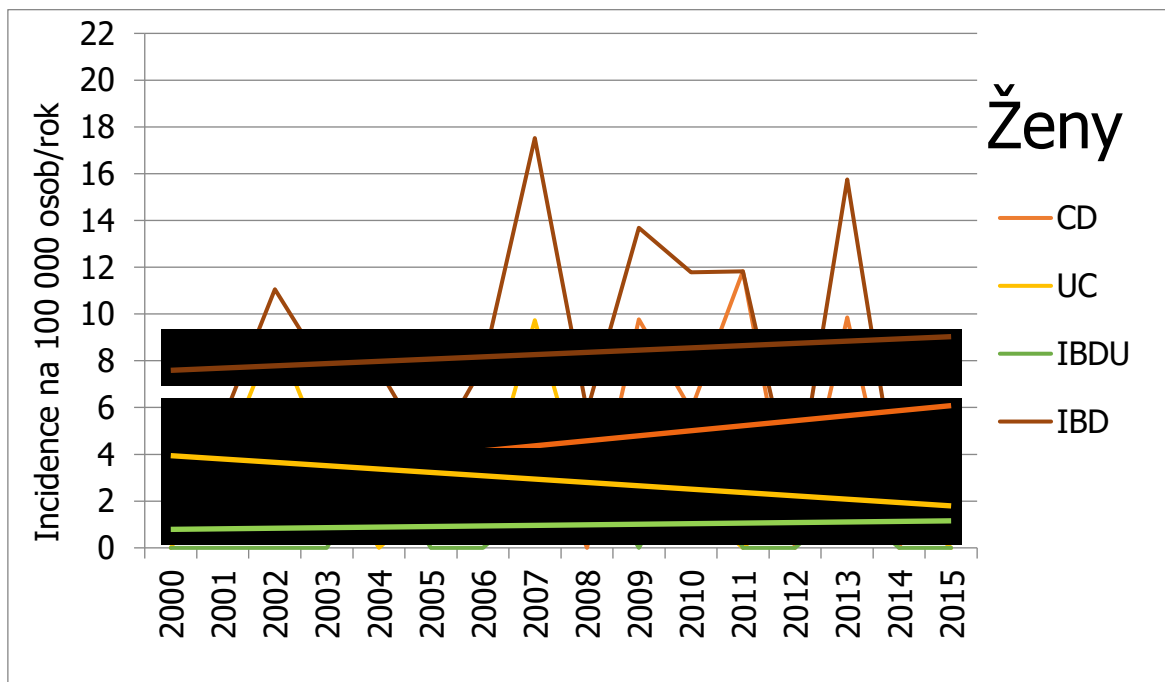
Ve sledovaném období 2000–2015 byla ve věkové skupině <19 let (viz Tab. 1) diagnostikována CD u 105 pacientů (muži/ženy: 68/37), UC u 48 pacientů (muži/ženy: 24/24) a IBD-U u 17 pacientů s (muži/ ženy: 9/8). Z celého souboru IBD pacientů muži tvořili 59,4 %.

Významné rozdíly v zastoupení pohlaví byly zaznamenány jen u IBD a CD, jak ukazuje Graf 3 a Graf 4. V těchto skupinách bylo signifikantně vyšší zastoupení chlapců oproti dívkám. Průměrná míra výskytu IBD na 100 000 osob/rok byla 11,6 (95 % CI: 9,4-14,1) u mužů a 8,3 (95 % CI: 6,8-10,1) u žen ($P = 0,026$). Incidence CD byla 7,8 (95 % CI: 6,2-9,8) u mužů a 4,5 (95 % CI: 2,8-4,1) u žen ($P = 0,016$). U pacientů s UC a IBD-U se poměr zastoupení jednotlivých pohlaví nelišil. Incidence UC byla 2,7 (95 % CI: 2,1-3,1) u mužů a 2,9 (95 % CI: 2,3-3,4) u žen ($P = 0,44$). Incidence IBD-U byla 1,0 (95 % CI: 0,8-1,5) u mužů a 1,0 (95 % CI: 0,8-1,5) u žen ($P = 0,45$).

Graf 3 – Incidence omezená na mužské pohlaví na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD.



Graf 4 – Incidence omezená na ženské pohlaví na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD.

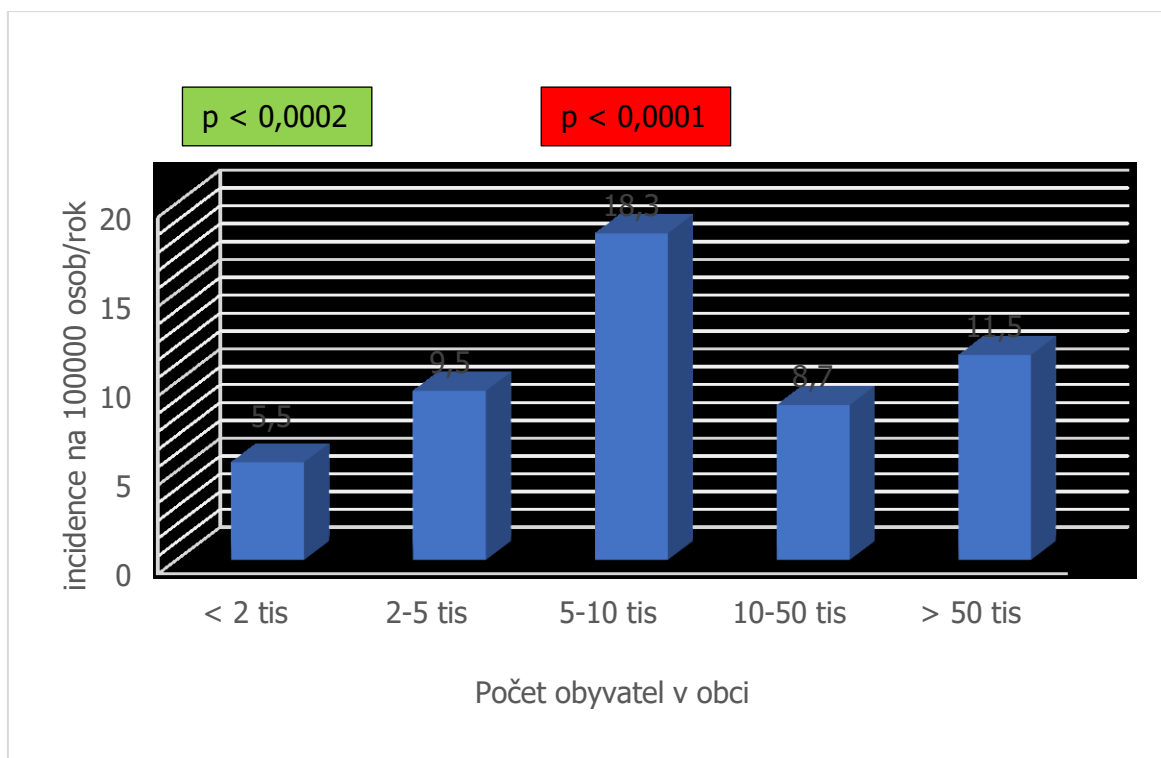


4.6. Charakteristika dle velikosti sídla

Při porovnání incidence IBD dětí do 19 let v závislosti na velikosti obce jsme zjistili, že obce do 2 tisíc obyvatel mají významně nižší incidenci oproti větším městům ($p < 0,002$). Naopak nejvyšší incidenci dětských IBD mají obce o velikosti 5-10 tisíc obyvatel ($p < 0,0001$). (Graf 5)

Při ověřování klinické hypotézy ohniskově zvýšené incidence IBD u dětí v okolí Stříbra (okres Tachov) jsme data z jednotlivých okresů hodnotili v kratším časovém období (2001-2010). Námi zjištěné výsledky svědčily pro signifikantně vyšší výskyt CD u žen v okrese Tachov (95 % CI 1,4 - 7,01; $p < 0,01$), CD u mužů v okrese Plzeň-sever (95 % CI 1,26 - 4,86; $p < 0,01$) a UC u mužů v okrese Plzeň-město (95 % CI 1,13 - 5,25; $p < 0,05$). Naopak signifikantně nižší výskyt IBD (95 % CI 0,21 - 0,81; $p < 0,01$) a UC (95 % CI 0,05 - 0,88; $p < 0,05$) byl prokázán v okrese Klatovy. Avšak při rozšíření sledovaného období na interval 2000-2015 jsme statistickou významnost neprokázali, ale jasný trend zůstal patrný. (Obr. 2)

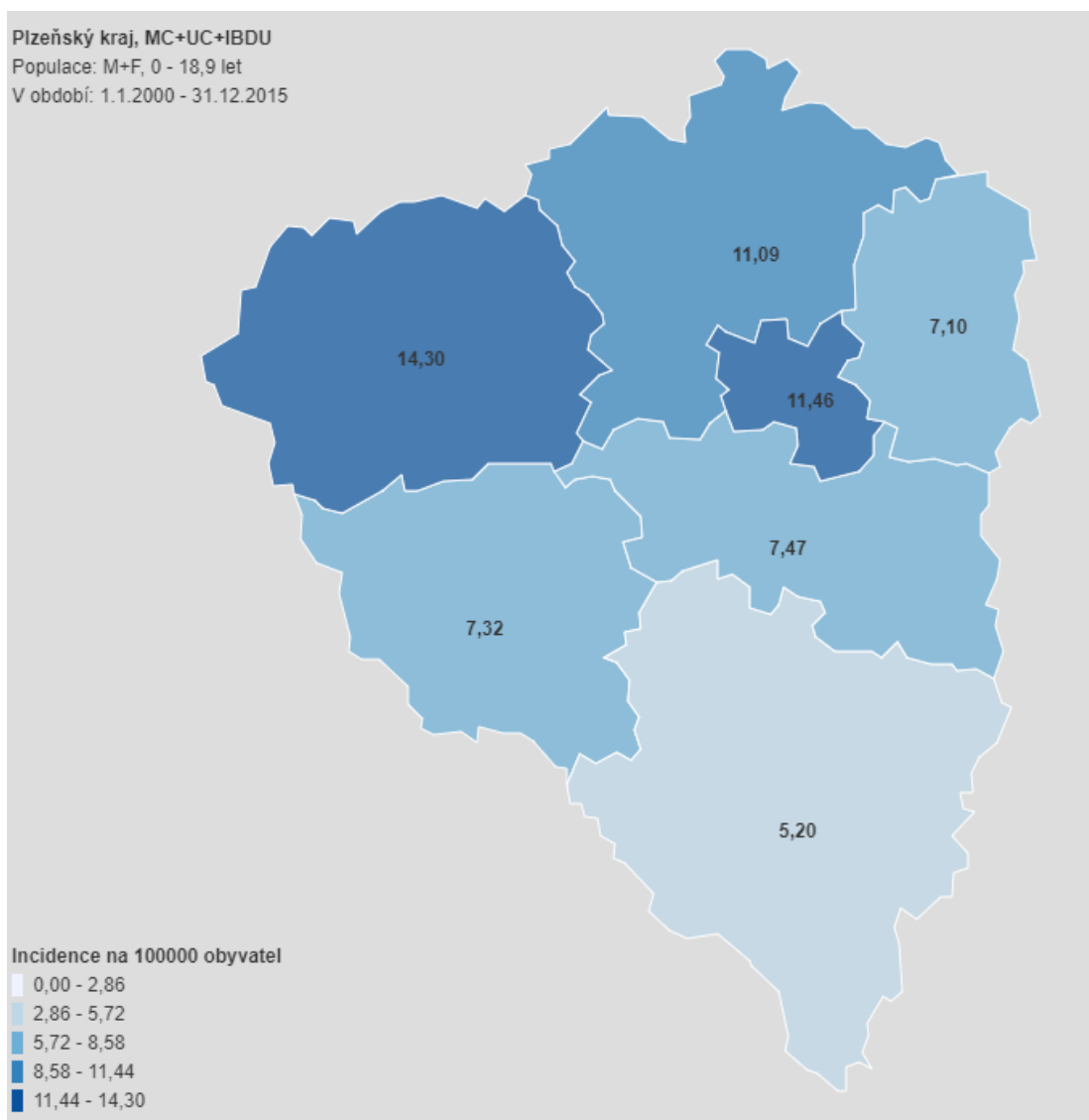
Graf 5 – Incidence IBD na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle velikosti sídla.



Tab. 3 - Incidence IBD na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle velikosti sídla.

Počet obyvatel v obci (tisíce)	< 2	2-5	5-10	10-50	> 50
počet obcí	458	29	8	5	1
průměrný počet obyvatel <19 let	36 055	18 390	9 863	13 539	28 706
incidence na 100000 osob/rok	5,5	9,5	18,3	8,7	11,5

Obr. 2 - Incidence IBD na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle okresů. Grafický výstup z naší automatizované databáze. Vysoký výskyt v okrese Plzeň-město a Tachov, nízká incidence v okrese Klatovy.



4.7. Trendy výskytu IBD v období 2000-2015 a historické srovnání

Abychom byli schopni naše data porovnat se současnými i dříve publikovanými údaji (viz Tab. 4), rozdělili jsme kohortu pediatrické populace PLK na dvě věkové podskupiny (0-15 a 0-19 let). Incidenci jednotlivých typů IBD za 16leté období (2000-2015) jsme následně analyzovali v jednoletých blocích.

Při analýze souboru 0-15 let jsme nepozorovali statisticky významné rozdíly v žádné ze sledovaných skupin: IBD ($r = 0,15$, $P = 0,09$), IBD-U ($r = 0,04$, $P = 0,213$) ani CD ($r = 0,13$, $P = 0,109$). Navzdory trvale klesajícím trendům v incidenci UC tato analýza neodhalila žádnou statistickou významnost ($r = -0,01$, $P = 0,810$).

Statisticky významné změny incidence však byly prokázány v podskupině 0-19 let, které jsou zobrazeny v Grafech 6, 7 a 8. Během sledovaného období se celková míra výskytu IBD a CD významně zvýšila ($r = 0,32$, $P = 0,012$ a $r = 0,42$, $P < 0,0001$) a vykazovala převahu mužů. Kromě nevýznamně vyššího bodového odhadu pro roky 2000-2004 se incidence UC snížila, aniž by dosáhla statistické významnosti ($r = -0,15$, $P = 0,134$). Celková míra IBD-U zůstala poměrně stabilní ($r = 0,05$, $P = 0,341$).

Míra výskytu IBD se během sledovaného období zvýšila na 5,8 (95 % CI: 3,6–8,6) na 100 000 osob/rok u dívek a 11,1 (95 % CI: 7,1–14,5) osob/rok u chlapců. Stejný trend je patrný i u CD, u které se incidence zvýšila na 5,8 (95 % CI: 3,4–9,1) na 100 000 osob/rok u dívek a 9,4 (95 % CI: 7,1–13,4) osob/rok u chlapců. Naproti tomu incidence UC na konci roku 2015 klesla k 0 na 100 000 osob/rok pro dívky i chlapce. Nejvýraznější nárůst CD byl pozorován u adolescentů ve věku 12-19 let ($P = 0,001$). U dětí mladších 10 let zůstala míra nízká, omezená příliš malým počtem malých dětí v období 2000–2015.

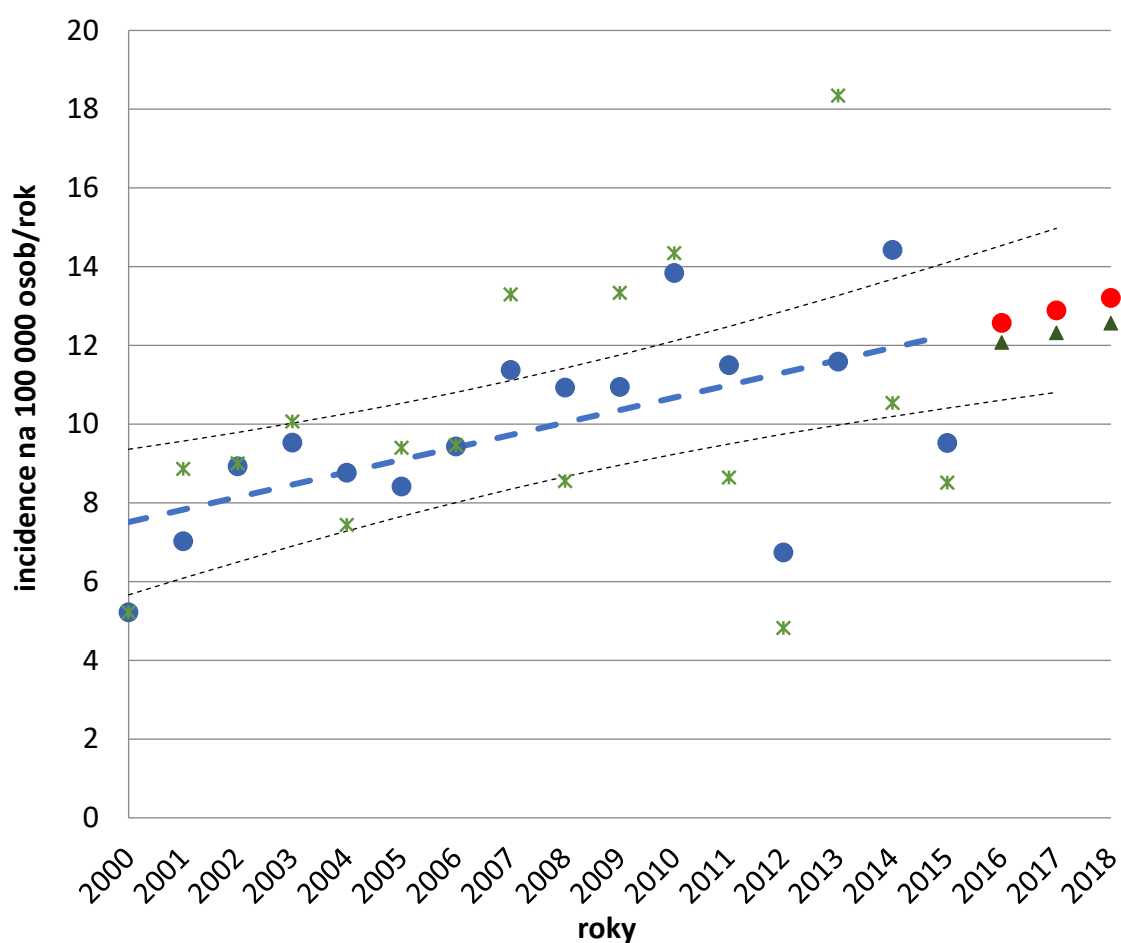
Ve srovnání s historickými pediatrickými daty v ČR od roku 1990 do roku 2001 vzrostla incidence CD u dětí do 15 let z 0,25 na 1,25 na 100 000 osob/rok a v roce 2015 dosáhla na 5,8 na 100 000 osob/rok. Incidence UC postupně klesala z 1,8 na 100 000 osob/rok v roce 1999 na 0 na 100 000 osob/rok v roce 2015. Souhrn dostupných dat uvádí Tab. 4.

4.8. Projekce budoucí incidence IBD

Projekce IBD do roku 2018 jsou v Grafech 6, 7 a 8 dobře patrné. Míra výskytu IBD projektovaná pro roky 2016, 2017 a 2018 byla 12,1 (95 % CI: 10,6-14,6), 12,3 (10,3-15,0) a 12,6 (11,0-15,4). Incidence CD projektovaná na období 2016–2018 byla 9,7 (8,1–11,3), 10,2 (8,7–12,3) a 10,2 (8,7–12,3). Předpokládané míry výskytu UC byly 1,0 (0-3,4), 0,8 (0-3,19) a 0,6 (0-3,2). Předpokládaná incidence IBD-U byla 1,3 (0,5-2,2), 1,3 (0,5-2,3) a 1,4 (0,5-2,4).

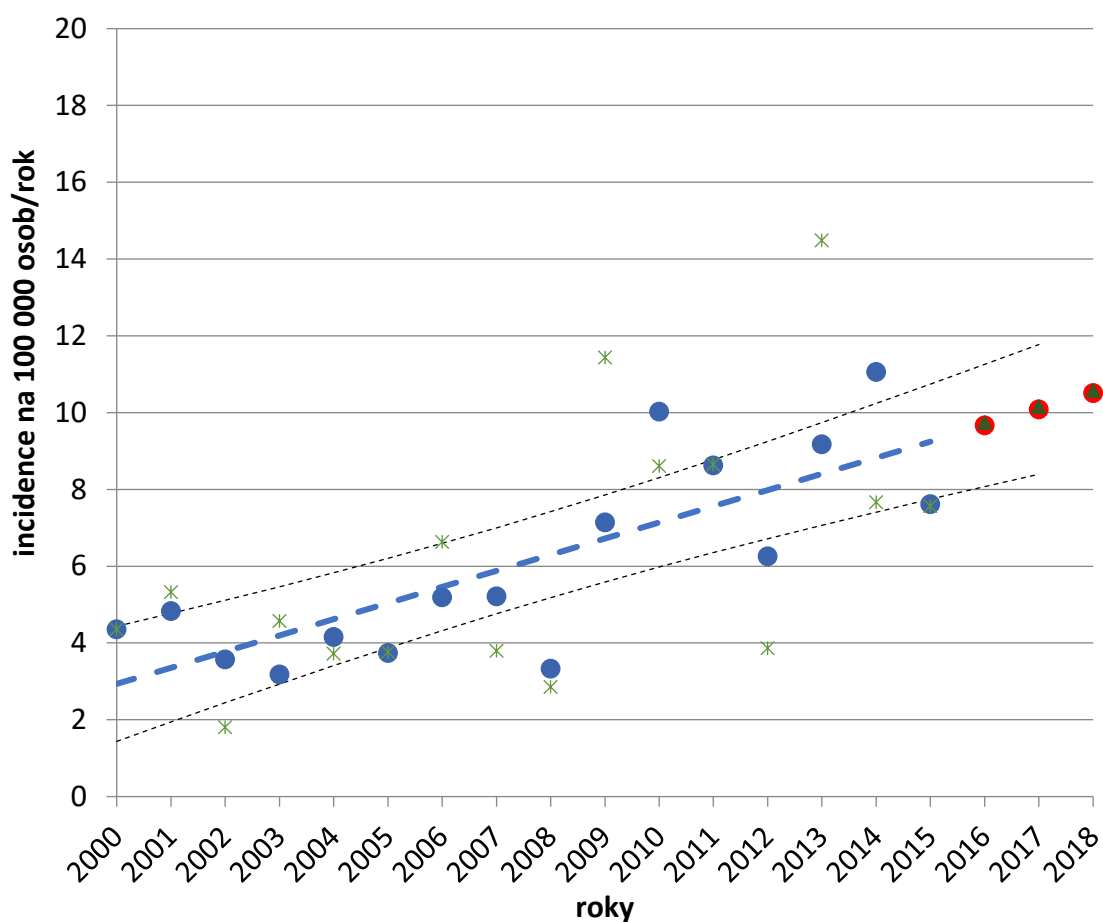
Graf 6

Průměrný roční výskyt a trend IBD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2015 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Hvězdičky označují výskyt IBD na 100 000 osob/rok. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Trojúhelníky označují míru výskytu předpokládanou pro období 2016–2018. Červené body označují výpočet klouzavého průměru. Během 16letého období došlo k významnému nárůstu incidence ($r = 0,32$, $P = 0,012$).



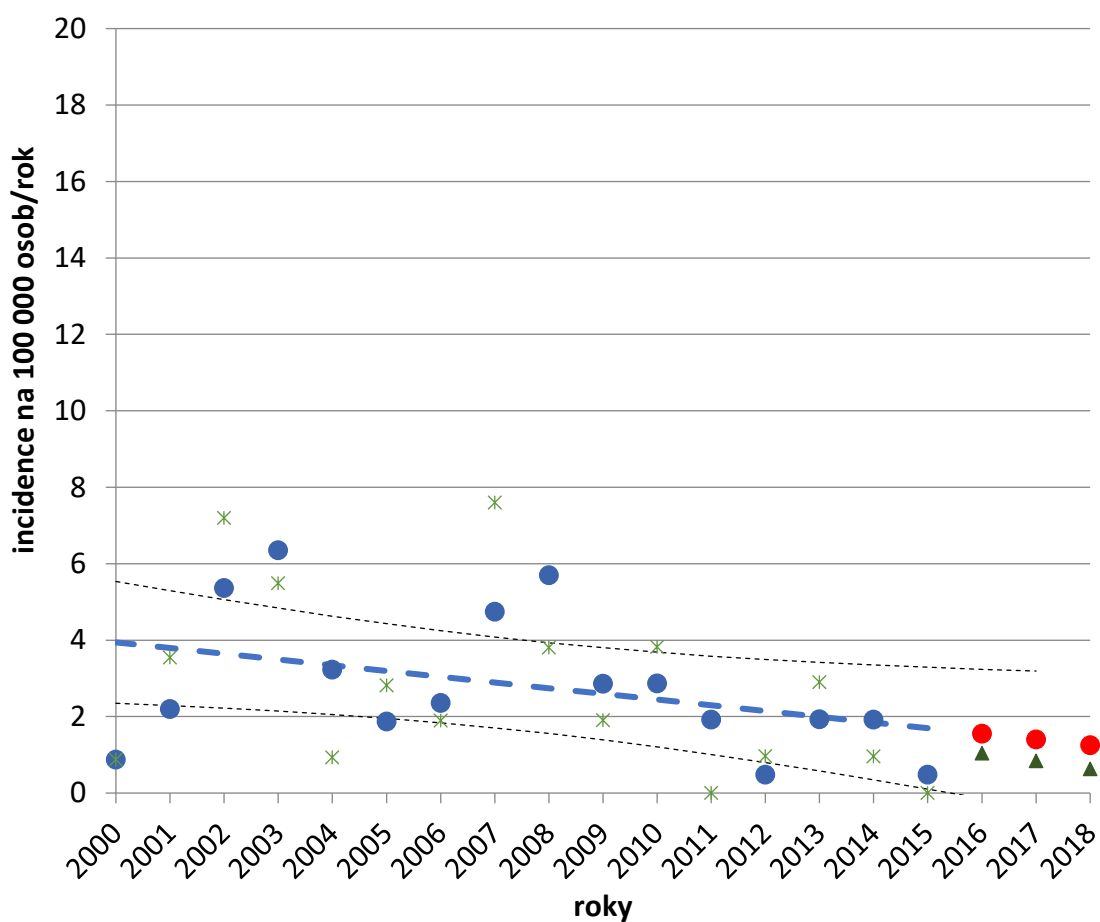
Graf 7

Průměrný roční výskyt a trend CD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2015 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Hvězdičky označují výskyt CD na 100 000 osob/rok. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Trojúhelníky označují míru výskytu předpokládanou pro období 2016–2018. Červené body označují výpočet klouzavého průměru. Během 16letého období došlo k významnému nárůstu incidence ($r = 0,42$, $P < 0,0001$).



Graf 8

Průměrný roční výskyt a trend UC na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2015 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Hvězdičky označují výskyt UC na 100 000 osob/rok. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Trojúhelníky označují míru výskytu předpokládanou pro období 2016–2018. Červené body označují výpočet klouzavého průměru. Během 16letého období došlo k významnému nárůstu incidence ($r = -0,15$, $P = 0,134$).



Tab. 4 – Souhrn dostupných incidenčních dat jednotlivých typů IBD na území ČR.

	věk	IBD	CD	UC	IBDU
Jižní Morava 2002-2017 - průměr ⁹⁴	< 19 let	9,3	4,9	3,3	1,1
PLK 2000-2015 – průměr ⁹³	< 19 let	10,0	6,2	2,8	1,0
	< 15 let	7,3	4,6	2,0	0,7
PLK 2015 ⁹³	< 15 let	6,9	5,8	0	1,1
ČR 2001 ⁹⁵	< 15 let		1,25		
ČR 1990 ⁹⁵	< 15 let		0,25		
Olomoucko 1998-2001 - průměr ⁹⁶	< 15 let		2,69	1,84	
Olomoucko 1990-2001 - průměr ⁹⁶	< 15 let	2,24	0,97	1,12	0,15

4.9. Ověření modelu v klinické praxi

K ověření predikčního modelu jsme použili reálná incidenční data z období 2016-18, která jsou spolu s odhadovanými hodnotami souhrnně zobrazena v Tab. 5.

Skutečné hodnoty incidence IBD, CD i UC kopírují modelem predikovaný trend, avšak vzhledem k tomu, že v roce 2017 byl zaznamenán nezvykle vysoký počet nově diagnostikovaných pacientů s CD, jsou predikované hodnoty incidence IBD a CD mimo očekávané rozmezí. Oproti tomu předpověď hodnot pro UC se velmi blíží číslům skutečné incidence. Vizualizaci predikovaných a reálných hodnot názorně zobrazují Grafy 9-11.

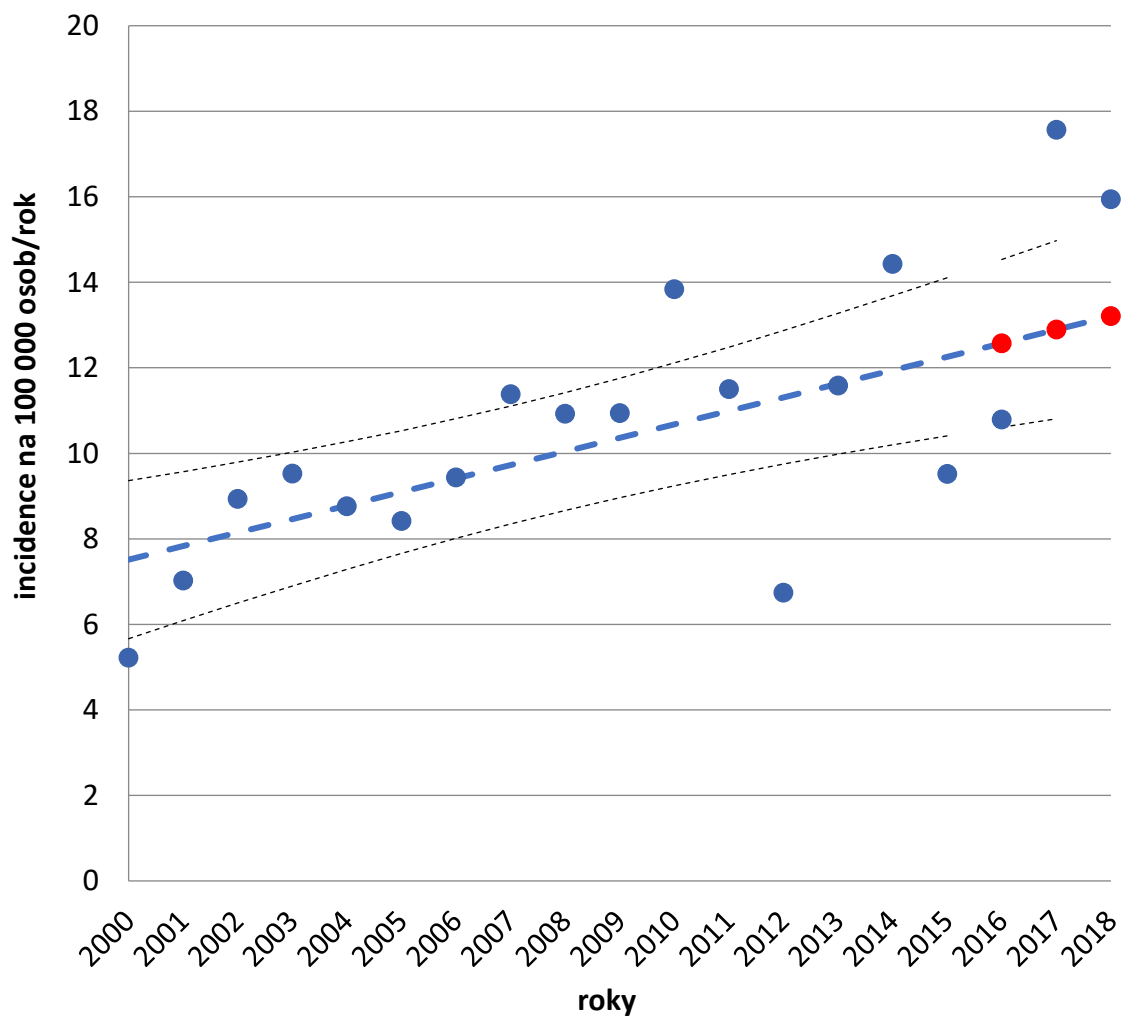
Přestože predikční model neumožnil přesnou předpověď hodnot incidence IBD a CD, lze jej považovat za vhodný nástroj pro predikci trendů.

Tab. 5 – Porovná predikovaných a skutečných hodnot incidence jednotlivých typů IBD v období 2016-2018.

	IBD		CD		UC		IBDU	
	predikce	realita	predikce	realita	predikce	realita	predikce	realita
2016	12,1	13,1	9,7	10,3	1,0	1,9	1,3	0,9
2017	12,3	22,2	10,2	17,6	0,8	2,4	1,3	1,8
2018	12,6	10	10,2	9,1	0,6	0,9	1,4	0
průměr	12,3	15,1	10,0	12,3	0,8	1,7	1,3	0,9

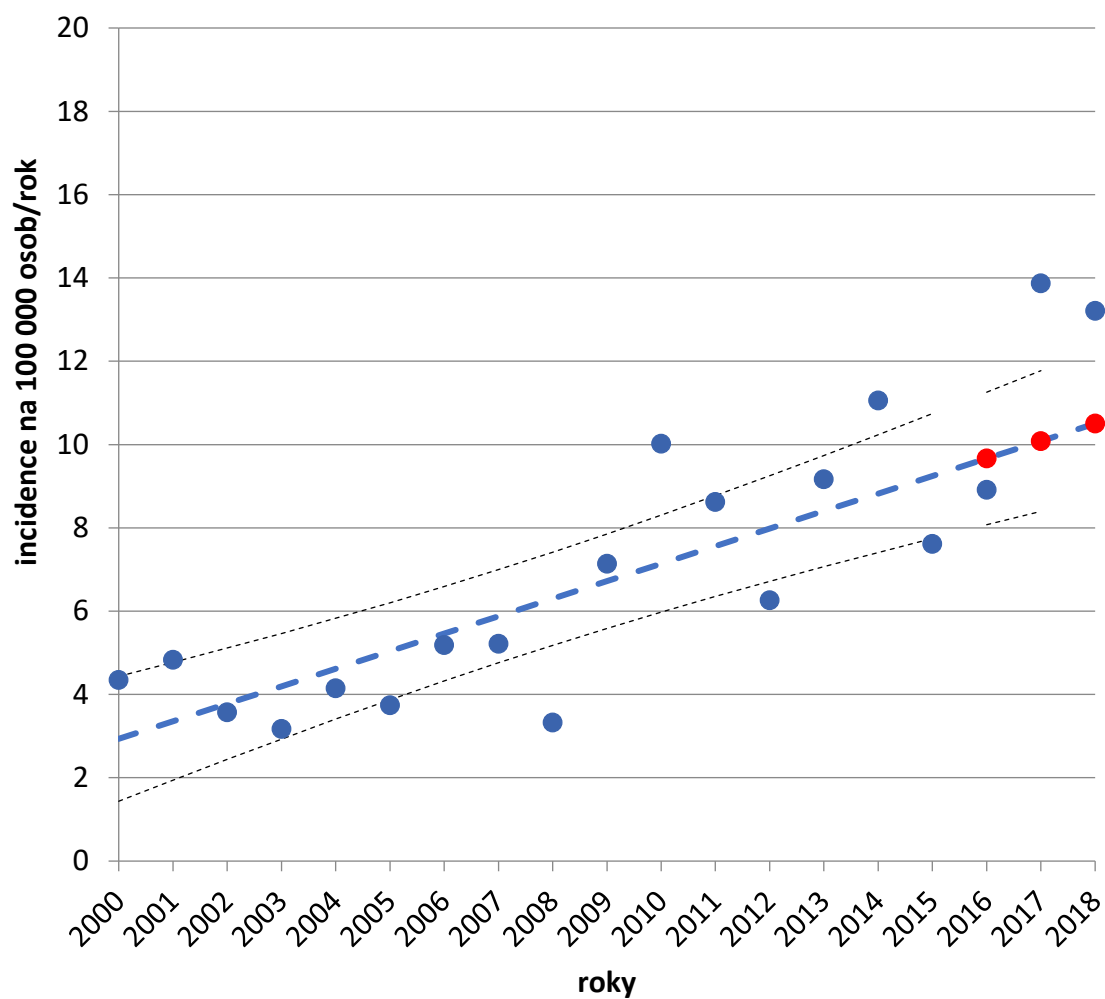
Graf 9

Průměrný roční výskyt IBD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2018 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Červené body označují výpočet klouzavého průměru.



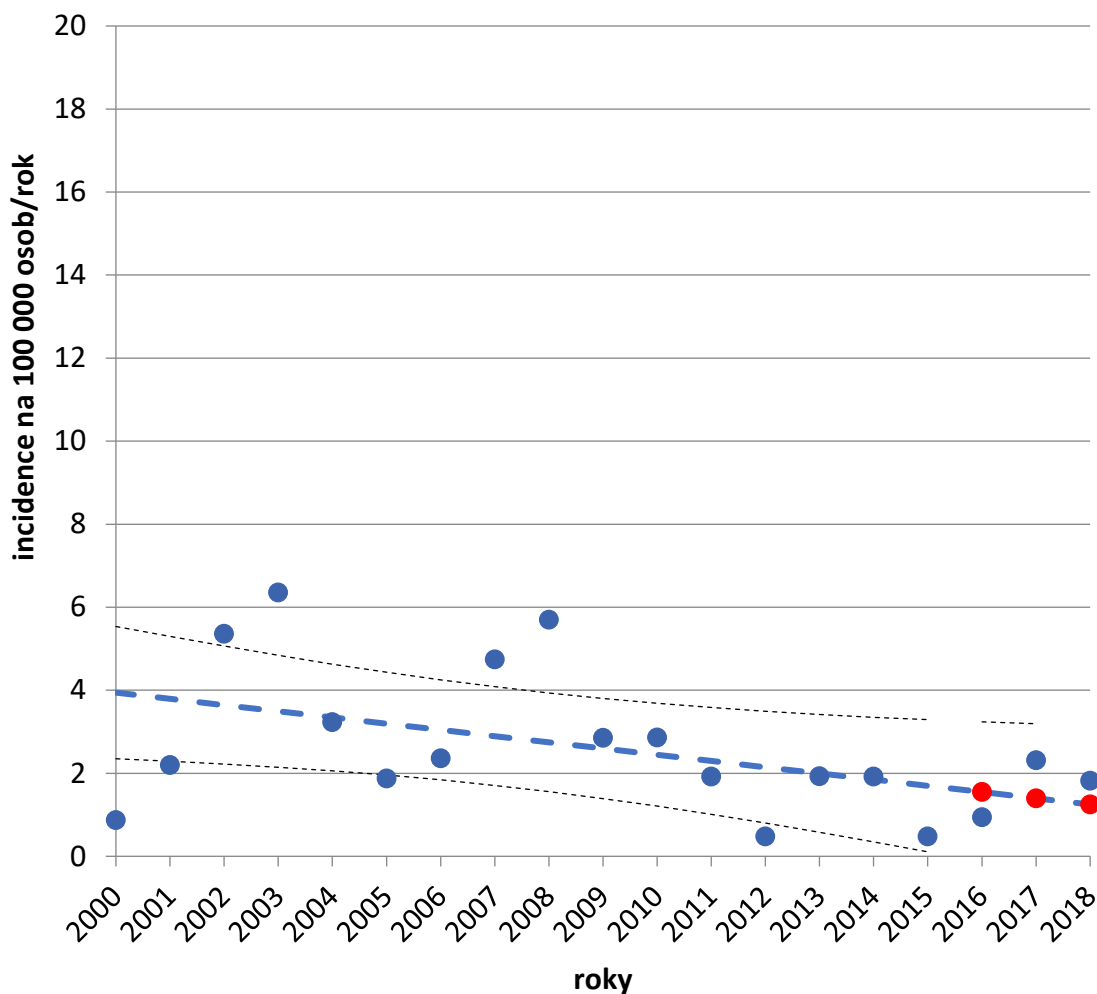
Graf 10

Průměrný roční výskyt CD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2018 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Červené body označují výpočet klouzavého průměru.



Graf 11

Průměrný roční výskyt UC na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2018 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Červené body označují výpočet klouzavého průměru.



4.10. Porovnání se světem

Zajímalo nás, zda jsou naše incidenční data a zjištěné trendy srovnatelné s jinými zeměmi. Rozhodli jsme se proto sestavit review a metaanalýzu současných trendů incidence IBD napříč kontinenty. Naše data jsme publikovali v: ⁹⁷

*World Journal of
Gastroenterology*

[World J Gastroenterol](#). 2018 Jul 7; 24(25): 2741–2763.PMCID: PMC6034144

Published online 2018 Jul 7. doi: [10.3748/wjg.v24.i25.2741](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741)PMID: [29991879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29991879/)

Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease

[Josef Sýkora](#), [Renáta Pomahačová](#), [Marcela Kreslová](#), [Dominika Cvalínová](#), [Přemysl Štych](#), and [Jan Schwarz](#)

IF 3,411

Globálně se výskyt IBD velmi liší podle geografických oblastí. Stále rostoucí incidence dětské IBD v průběhu času naznačuje globální povahu onemocnění, což naznačuje vliv environmentálních rizikových faktorů.

V tomto přehledu bylo zahrnuto celkem 140 studií, které uváděly údaje z 38 zemí. Variace incidencí byla široká a pohybovala se v rozmezí 0,5-23/100 000 pro IBD, 0,1-13,9/100 000 pro CD, 0,3-15,0/100 000 pro UC a 0,0-3,6/100 000 pro IBD-U. Výskyt IBD se velmi lišil v závislosti na geografické oblasti, jak přehledně zobrazuje Tab. 5. Regiony s nejvyšší zátěží IBD byly Evropa (0,2-23/100 000) a Severní Amerika (1,1-15,2/100 000). Regiony s nejnižším hlášeným výskytem IBD byly Oceánie (2,9-7,2/100 000), Asie (0,5-11,4/100 000), Latinská Amerika (0,2-2,4/100 000) a Afrika (0,0-0,9/100 000). Regiony s nejvyšší hlášenou incidencí CD byly Severní Amerika (13,9/100 000) a Evropa (12,9/100 000), přičemž nejvyšší míry UC byly 15,0/100 000 v Evropě a 10,6/100 000 v Severní Americe. Nejvyšší incidence IBD-U byla 3,6/100 000 v Evropě a 2,1/100 000 v Severní Americe. Aktuální globální stav výskytu IBD je znázorněn na Obr. 3-6.

Výskyt IBD celosvětově roste. Analýza časového trendu ilustrovala rostoucí nebo stabilní výskyt v Severní Americe, Evropě a Oceánii a rostoucí výskyt v nově industrializovaných zemích Asie, Středního východu a Afriky, což je v souladu s předpokládaným vlivem socioekonomického statusu (kapitola 1.2.8). Celkem 41 článků, zabývajících se časovým trendem IBD, uvádělo statistickou významnost $P < 0,05$. Z toho celkově 30 studií (73 %) uvádělo nárůst celkové incidence IBD, žádná nehlásila klesající trend a 11 (27 %) neprokázalo žádné významné změny. Ze 71

studií, které počítaly výskyt CD, 48 (67 %) zaznamenalo významný nárůst, 2 (3 %) studie zaznamenaly významný pokles a 21 (30 %) studií nezaznamenalo žádné významné změny. Z 63 studií hodnotících výskyt UC hlásilo 29 (46 %) významný nárůst incidence, 29 (46 %) nezaznamenalo žádné významné změny a 5 (8 %) studií zaznamenalo klesající trend. Z 19 studií počítajících incidenci IBD-U 2 (11 %) studie uváděly významný nárůst a 17 (89 %) studií neuvádělo žádnou významnou změnu.

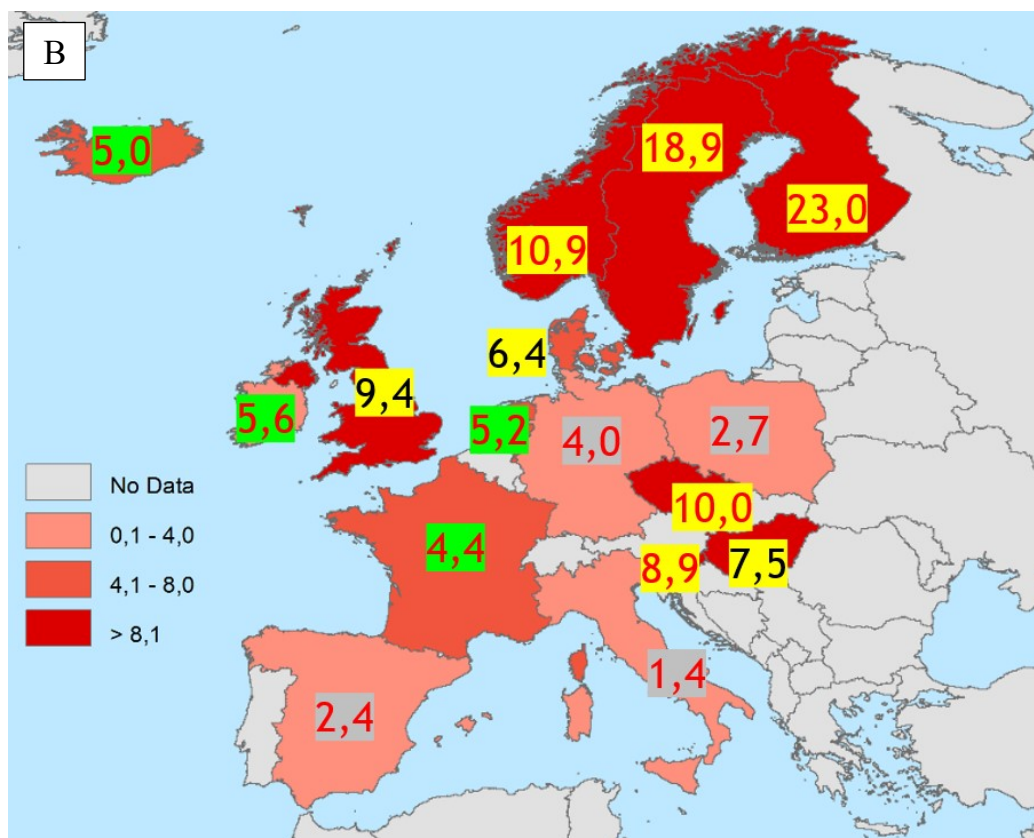
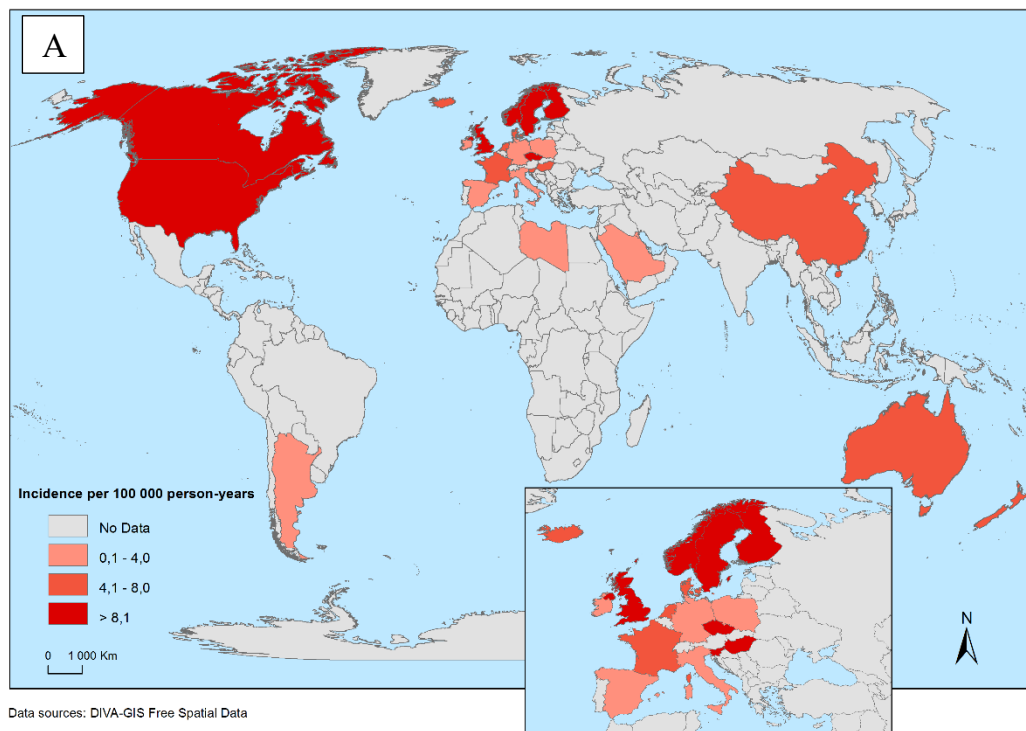
Tab. 5 - Shrnutí rozsahu výskytu IBD v pediatrické populaci rozdělené podle kontinentů a zeměpisných oblastí

	IBD	UC	CD	IBD-U	Časový úsek
Evropa					
Severozápad	0,5-23	0,3-15	0,2-12,3	0,2-3,6	1951-2017
Východní	2,7-10,0	0,9-5,2	0,25-8,6	0,3-1	1997-2015
Jižní	0,1-18,3	0,1-9,6	0,5-10,3	0,6-1,2	1978-2005
Severní Amerika	1,1-15,2	0,5-10,6	0,7-13,9	0,2-2,1	1940-2010
Latinská Amerika	0,2-2,4	-	-	-	2012-2013
Afrika	0,0-0,9	-	-	-	1997-2006
Asie/Střední východ	0,5-11,4	0,2-3,9	0,3-3,7	0,1	1968-2012
Austrálie	2,9-7,3	0,4-1	0,1-3,5	0,7	1971-2015

Obr. 3 – Grafické zobrazení incidence IBD u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.

3a – Celosvětová incidence IBD u dětí.

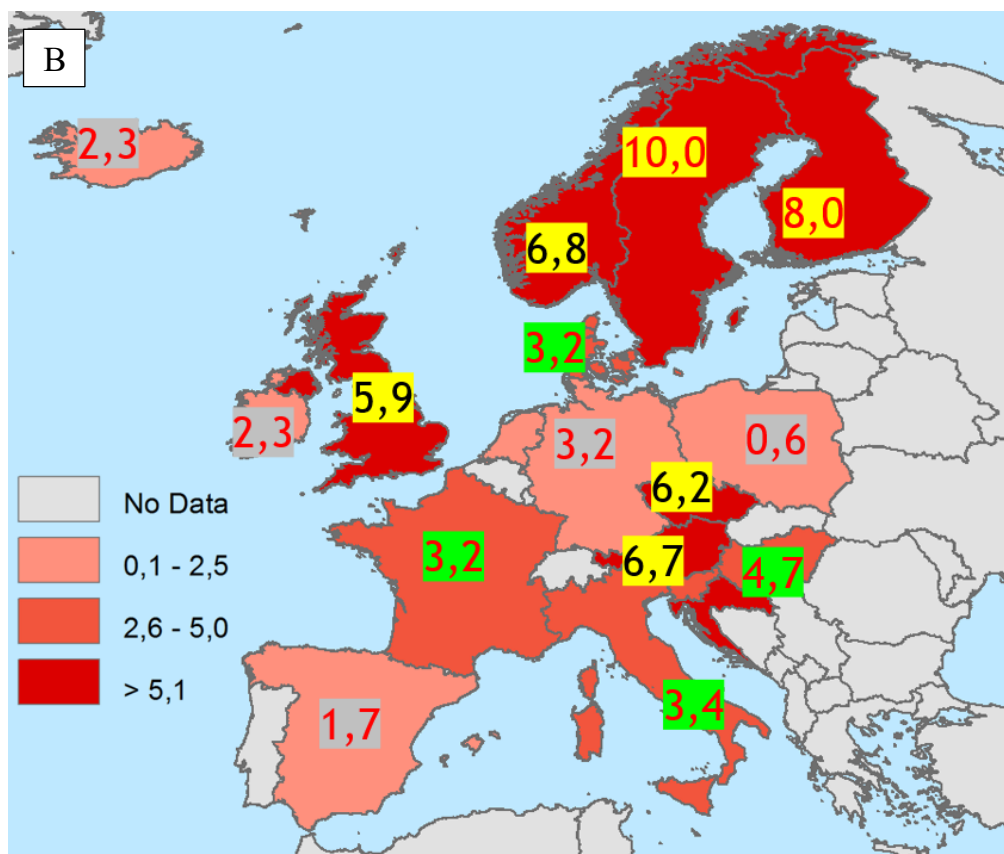
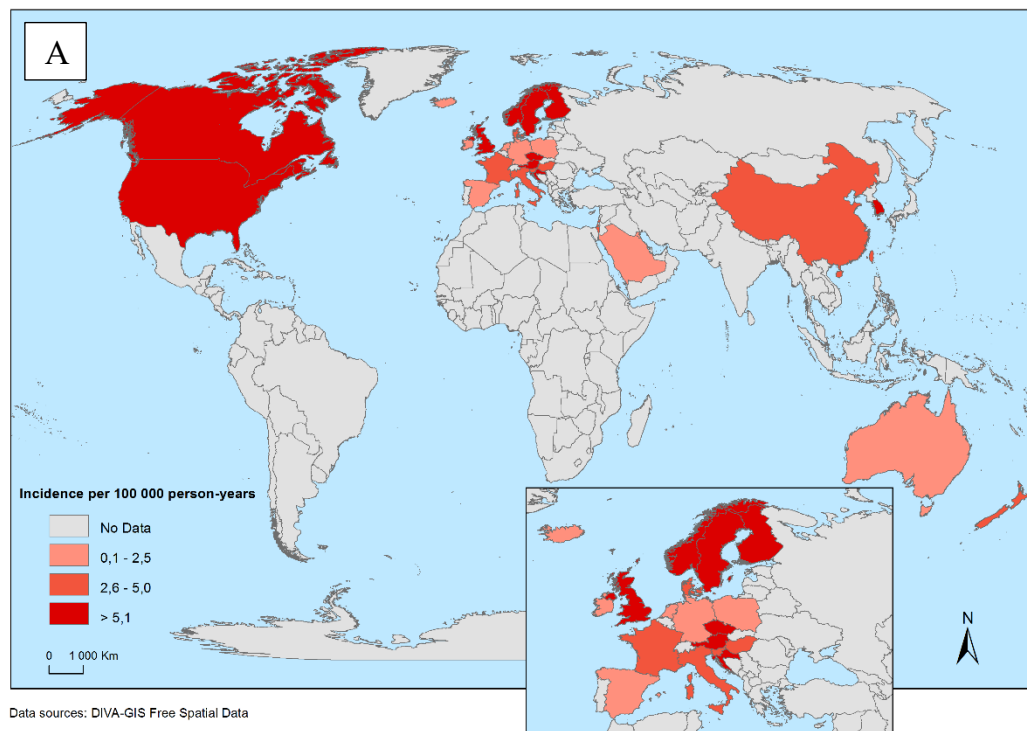
3b – Detailní pohled na Evropu se zobrazením konkrétních údajů incidence IBD.



Obr. 4 - Grafické zobrazení incidence CD u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.

4a – Celosvětová incidence CD u dětí.

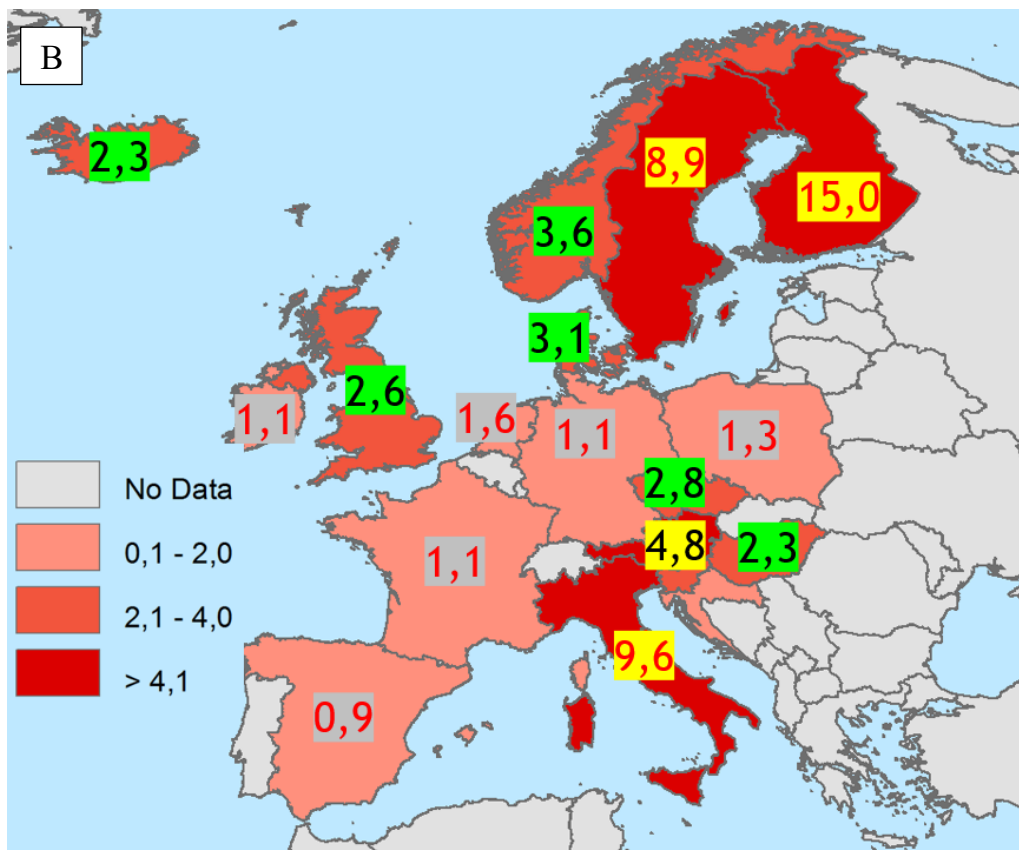
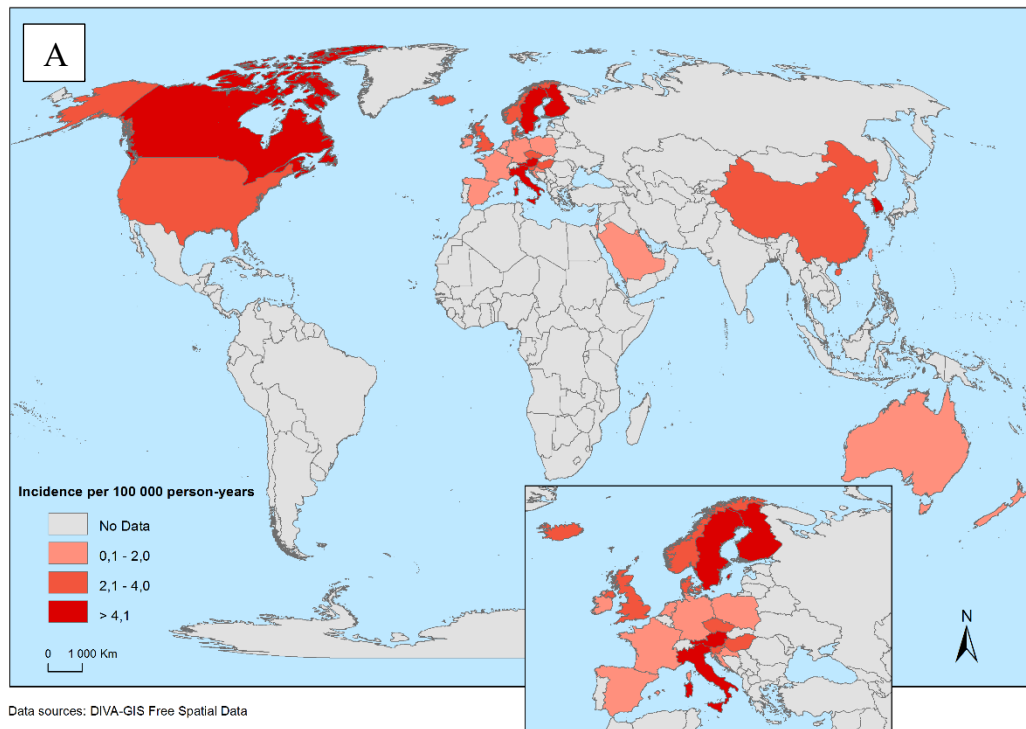
4b – Detailní pohled na Evropu se zobrazením konkrétních údajů incidence CD.



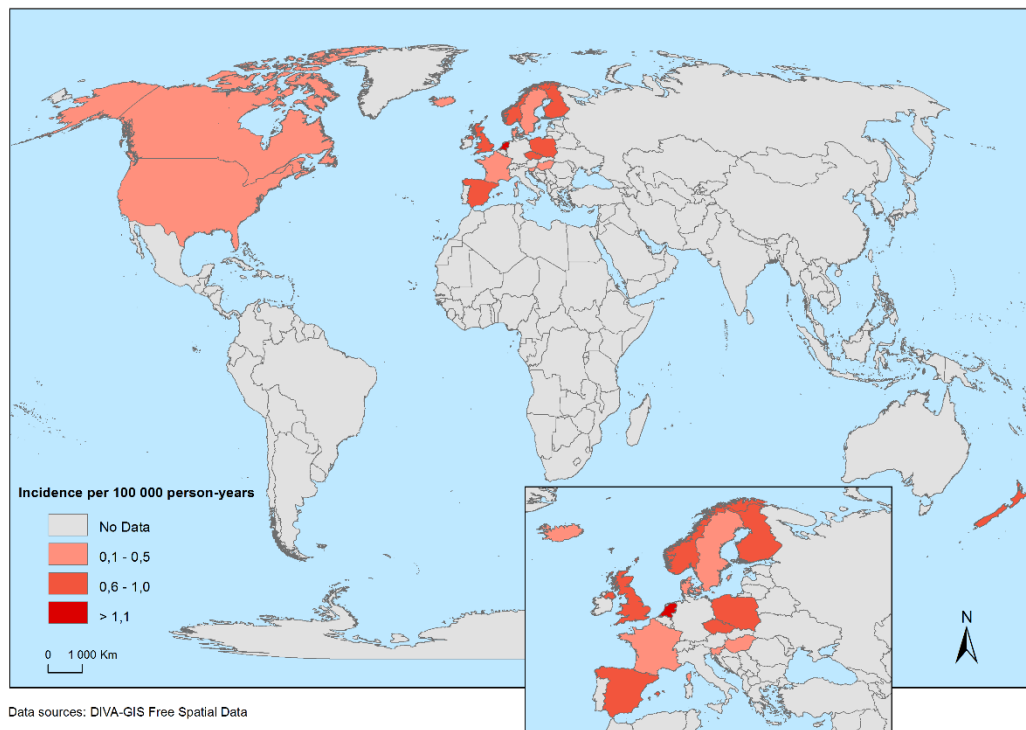
Obr. 5 - Grafické zobrazení incidence UC u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.

4a – Celosvětová incidence UC u dětí.

4b – Detailní pohled na Evropu se zobrazením konkrétních údajů incidence UC.



Obr. 6 - Grafické zobrazení incidence IBD-U u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.



5. Diskuse

V této práci uvádíme výskyt IBD za období 16 let od roku 2000 do roku 2015 u dětí (<19 a <15 let) v geograficky přesně definované populaci PLK. Soubor byl získán prospektivním sběrem dat za pomoci speciálně vyvinutého počítačového systému. Analýzou epidemiologických dat jsme dospěli k několika podstatným závěrům:

- 1) Incidence IBD v PLK patří mezi nejvyšší dosud hlášené výskyty v ČR.
- 2) Incidence CD je více než dvojnásobná oproti UC.
- 3) Ve skupině pacientů s CD převažují muži.
- 4) Výskyt IBD (zejména CD) v průběhu času významně stoupá.
- 5) Incidence postupně narůstá s věkem pacientů.
- 6) Významně zvýšený výskyt IBD je ve městech s 5-10 tisíci obyvateli.
- 7) Nízký výskyt IBD ve vesnicích s méně než 2 tisíci obyvateli.
- 8) Pokusili jsme se predikovat výskyt do roku 2018.
- 9) Naše výsledky jsme porovnali s historickými českými údaji a data jsme zasadili do kontextu celosvětového výskytu IBD pediatrických pacientů.

V naší studii jsme stanovili incidenci IBD v pediatrické populaci (<19 let) Plzeňského kraje v období 2000-2015 (Tab. 4), která je dle aktuálně dostupných údajů nejvyšší z celé ČR. Při porovnání s evropskými i světovými údaji patří náš kraj mezi oblasti s vysokým výskytem IBD (především CD), která je srovnatelná s četností v rozvinutých západních populacích.^{6,97} Více jak dvojnásobná převaha pacientů s CD oproti UC a IBD-U odpovídá rozložení IBD ve většině evropských států. Výjimku tvoří Itálie, Švédsko a Finsko, kde majoritní podíl zaujímá UC.⁹⁷

V našem souboru bylo 10 % pacientů s IBD-U. Tento počet je podobný již dříve publikovaným údajům z pediatrických studií, ve kterých tvořili 10-15 % z nově diagnostikovaných případů IBD. V naší sérii se podíl pacientů s diagnózou IBD-U postupně snižoval, protože 41,2 % případů se vyvinulo směrem k UC a 35,3 % směrem k CD.

Časová analýza incidence IBD a jeho podtypů jasně ukázala vzestupný trend výskytu nových pacientů s IBD, a to především díky nárůstu incidence CD u mužů. Výskyt CD se od roku 2000 do roku 2015 více než zdvojnásobil. Naproti tomu se výskyt UC a IBD-U během sledovaného období změnil jen velmi málo. Výsledky naší studie jsou tedy v souladu s publikovanými daty, kdy téměř 77,8 % autorů uvedlo statisticky významný nárůst dětské IBD a 60 % uvedlo významně zvýšený výskyt CD.⁹⁷

V analýze stratifikované podle věku jsme v souladu s jinými studiemi poukázali na zřetelný nárůst distribuce IBD směrem k starším věkovým skupinám. Většina pacientů spadala do věkového rozpětí 11-19 let, zatímco ve skupině do 10 let bylo diagnostikováno přibližně 17 % jedinců a míra zastoupení CD a UC byla podobná

bez rozdílu podle pohlaví. S postupným zvyšováním věku výskyt IBD rostl a vrcholil kolem 15. roku života, přičemž CD vykazovalo strmější nárůst ve srovnání s UC.

Rozdělením naší kohorty podle velikosti sídla jsme zjistili signifikantně vyšší výskyt IBD ve městech o velikosti 5-10 tisíc obyvatel a významně nižší výskyt ve vesnicích s méně než 2 tisíci obyvatel. Příčinu tohoto nerovnoměrného rozložení neznáme, můžeme ale spekulovat, v souladu s hygienickou teorií vzniku IBD, o možných pozitivních stimulech vesnického prostředí na imunitní systém (kontakt se zvířaty apod.). Důvod, proč jsou středně velká sídla postižená více než velká města nebo menší obce, nám není zřejmý a měl by být podnětem k dalšímu zkoumání.

Empiricky vyšší výskyt IBD v okrese Tachov nebyl statisticky významný. Obdobně nesignifikantní byl i nárůst incidence v okrese Plzeň-sever, Plzeň-město a nižší incidence v okrese Klatovy. Zobrazené trendy však jasně naznačují významnou roli životního prostředí. Zatímco velkou část území okresu Klatovy zaujímá Národní park Šumava, kontrastně k této oblasti působí průmyslem, dopravou a emisemi zatížený okres Plzeň-město. Za úvahu však také stojí statistické údaje z okresu Tachov, kde je nejvyšší potratovost a nejnižší průměrný věk. Můžeme spekulovat, zda je to dáno vyšším počtem mladých lidí či špatným životním prostředím, které by mohlo být příčinou kratšího dožívání a zvýšené potratovosti. K takovým tvrzením však nemáme dostatek dat, proto bude třeba dalších prospektivních studií, které se zaměří na přesnou identifikaci možných rizikových faktorů v dané oblasti.

Při porovnání našich výsledků s publikovanými daty z let 1990-2001 (Tab. 4) se výskyt CD výrazně zvýšil, zatímco incidence UC za posledních 25 let poklesla. Kolek a kol.⁹⁶ v prospektivní populační studii z Olomouckého kraje zaznamenali zvýšený výskyt IBD u dětí - incidence CD se mezi lety 1999 a 2001 zvýšila z 0 na 2,7/100 000 osob/rok a incidence UC se z 0,68 na 1,84 na 100 000 osob/rok. V první celostátní pediatrické studii publikovali Pozler a kol.⁹⁵ výsledky částečně retrospektivní studie zkoumající výskyt CD u českých dětí (< 15 let), kdy 5násobně narostla incidence CD z 0,25/100 000/rok v roce 1990 na 1,25/100 000/rok v roce 2001. Výskyt CD u dětí do 15 let se mezi lety 2001 a 2015 zvýšil 4,6krát (1,25-5,8/100 000/rok). Výskyt UC byl nižší nebo téměř nezměněný s malým rozdílem mezi studii (1,84-0,9/100 000/rok). Nejnovější incidenční data pocházejí z Jihomoravského kraje⁹⁴ z let 2000-2017, takže se z velké části překrývají s naším sledovaným obdobím. Proto není překvapivé, že prezentované výsledky jsou velmi podobné našim údajům. Situace u nás je srovnatelná se situací v Maďarsku, kde průměrná incidence za 3leté období sledování (2007-2009) byla 7,48, 4,72, 2,32 a 0,45 pro IBD, CD, UC a IBD-U. Incidence IBD v zemích střední a východní Evropy tedy roste, což se neshoduje s dříve popsáním západo-východním gradientem poklesu incidence IBD v Evropě.

Projekci budoucí míry výskytu IBD jsme stanovili na základě odhadovaného trendu z lineární analýzy. Námí sestavený model incidence do roku 2018 byl alarmující, neboť předpokládal další nárůst IBD (zejména CD) na 12,6 na 100 000 osob/rok, ale

zároveň i pokles pacientů s UC. Skutečné hodnoty však naše očekávání předčily, neboť v roce 2017 byl zaznamenán nezvykle vysoký počet pacientů s CD, což výrazně navýšilo incidenci CD i IBD oproti očekávaným hodnotám. Ačkoli průměrná očekávaná incidence pro IBD a CD byla 12,3 a 10,0 na 100 000 osob/rok, reálná data dosáhla hodnot 15,1 a 12,3 na 100 000 osob/rok. Oproti tomu očekávaný pokles pacientů s UC zaznamenán nebyl a to rovněž díky vyššímu počtu nově diagnostikovaných pacientů v roce 2017.

K markantnímu nárůstu incidence IBD v našem souboru mohla částečně přispět i homogenita registračních databází prospektivně sbíraných dat, zvýšené povědomí lékařů o diagnóze a pokroky v diagnostice IBD, které přispívaly k dobrému zachytu pacientů. Robustnosti dat přispěla i centralizovaná zdravotní péče o dětské pacienty s IBD, která je do jisté míry zárukou, že všichni dětské pacienty s bydlištěm v PLK byli diagnostikováni v gastroenterologické ambulanci Dětské kliniky FN Plzeň. Toto tvrzení samozřejmě nemůže platit stoprocentně, avšak na základě našich praktických zkušeností se domníváme, že počet pacientů s IBD diagnostikovaných na jiných pracovištích netvořil významnou část a neovlivnil závěry naší studie. Naše data navíc neprokázala zjevný pokles míry incidence po 15. roce věku, který by mohl svědčit o potencionálním odlivu pacientů do ambulancí specialistů pro dospělé. Domníváme se tedy, že nedošlo k žádnému selekčnímu zkreslení ve prospěch mladších věkových skupin, a proto je zachyt pacientů důvěryhodný i ve věkové skupině 15 až 19 let.

6. Závěr

Námi stanovený výskyt IBD u dětí, zejména CD, patří k nejvyšším dosud hlášeným údajům v ČR. Během 16letého období došlo k výraznému nárůstu CD (s převahou chlapců), takže u dětí v PLK je nyní CD mnohem častější než UC a IBD-U. Predikční model, sestavený do roku 2018, i následně sesbíraná data ukazují na pokračující nárůst incidence IBD (zejména CD). Důvody těchto trendů nejsou známy.

Nerovnoměrné rozložení incidence IBD v PLK dle okresu nebo velikosti sídla svědčí o možném vlivu životního prostředí. Vyšší výskyt jsme prokázali ve městech s 5-10 tisíci obyvatel a nesignifikantně i v okresech Plzeň-město, Plzeň-sever a Tachov. Statisticky významně nižší výskyt byl ve vesnicích s méně než dvěma tisíci obyvatel a nesignifikantně v okrese Klatovy.

Všechny stanovené cíle studie se podařilo naplnit.

Poděkování:

Děkuji prof. Josefu Sýkorovi Ph.D. za cenné rady a celoživotní odborné vedení, doc. Janě Klečkové, Ing. Martinu Krylovi a Ing. Petru Včelákovi z katedry Nových technologií pro informační společnost Výzkumného centra Fakulty aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni za vytvoření programu k prospektivnímu sběru a analýze dat, paní Běle Jensen a hnutí Stonožka za finanční podporu projektu, RNDr. Jakubu Lysákovi z Katedry aplikované geoinformatiky a kartografie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze za zpracování mapových podkladů, Blance Šedivé za zpracování predikčního modelu, Ing. Františku Šefrnovi a Ing. Stanislavu Kormundovi za statistické zpracování výsledků a své ženě Veronice i celé rodině za trpělivost a podporu.



Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2017 June 14; 23(22): 4090-4101

DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.4090

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Prospective Study

Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015

Jan Schwarz, Josef Sýkora, Dominika Cvalínová, Renáta Pomahačová, Jana Klečková, Martin Kryl, Petr Včelák

Jan Schwarz, Josef Sýkora, Dominika Cvalínová, Renáta Pomahačová, Department of Paediatrics, Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Faculty Hospital, 30460 Pilsen, Czech Republic

Jana Klečková, Martin Kryl, Petr Včelák, Department of Computer Science and NTIS - Research Centre, Faculty of Applied Sciences, University of West Bohemia, 30614 Pilsen, Czech Republic

Author contributions: Schwarz J and Sýkora J and contributed equally to this work; Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D and Pomahačová R designed the research, recruited the subjects, and performed the data acquisition; Schwarz J, Sýkora J, Klečková J, Kryl M and Včelák P analyzed the data and drafted the manuscript; Schwarz J, Sýkora J and Klečková J wrote the manuscript; Cvalínová D, Pomahačová R, Klečková J, Kryl M and Včelák P critically revised the manuscript for important intellectual content; Sýkora J approved the final manuscript.

Supported by the "On Our Own Feet Movement - Přátelé stonožky" - Endowment Program.

Institutional review board statement: This study was conducted according to good clinical practice and the Declaration of Helsinki. The research protocol was reviewed and duly approved by the relevant ethics committee.

Informed consent statement: Written informed consent was provided by the parents or caregivers of all participants prior to study inclusion in accordance with the institutional research review board requirements, and all children provided verbal consent before being included in the study.

Conflict-of-interest statement: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Data sharing statement: There are no additional data available.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this

work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Invited manuscript

Correspondence to: Jan Schwarz, MD, Researcher in Pediatric Gastroenterology, Department of Paediatrics, Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Faculty Hospital, Alej Svobody 80, 30460 Pilsen, Czech Republic. schwarzj@fnplzen.cz
Telephone: +420-377-104330
Fax: +420-377-104693

Received: December 22, 2016

Peer-review started: December 25, 2016

First decision: January 10, 2017

Revised: January 31, 2017

Accepted: March 20, 2017

Article in press: March 20, 2017

Published online: June 14, 2017

Abstract

AIM

To examine the incidence and trends in pediatric inflammatory bowel diseases (IBDs) over 2000-2015 and project the incidence to 2018.

METHODS

A 16-year prospective study of IBD patients < 19 years of age was conducted in the Czech Republic (the Pilsen region). All incident IBD cases within a well-defined geographical area were retrieved from a prospectively collected computerized clinical database. Historical Czech data were used for comparison (1990-2001). Our catchment population was determined from the census data. We calculated the incidence by relating the number of newly diagnosed cases to the size of the

pediatric population-at-risk in each calendar year. Age/sex, disease type, place of residence, and race/ethnicity were identified.

RESULTS

In total, 170 new IBD cases [105 Crohn's disease (CD), 48 ulcerative colitis (UC), and 17 IBD-unclassified (IBD-U)] were identified. The median age at IBD diagnosis was 14.2 years, 59.4% were males, and 97.1% were Caucasians. A male preponderance of IBD ($P = 0.026$) and CD ($P = 0.016$) was observed. With 109209 person-years in the catchment area, the average incidence of IBD per 100000 person-years was 10.0 (6.2 for CD, 2.8 for UC, and 1.0 for IBD-U) for children aged 0 to 19 years; for those aged 0 to 15 years, the incidence rate was 7.3 (4.6 for CD, 2.0 for UC, and 0.7 for IBD-U). An increase in incidence with age was observed ($P = 0.0003$). Over the 16-year period, the incidence increased for IBD patients ($P = 0.01$) and CD in particular ($P < 0.0001$), whereas the incidence for UC ($P = 0.09$) and IBD-U ($P = 0.339$) remained unchanged. IBD-projected data from 2016 to 2018 were 12.1, 12.3 and 12.6 per 100000 person-years, respectively.

CONCLUSION

Pediatric-onset IBD incidence is around its highest point. The increase, which is particularly pronounced for CD, may be challenging to relate to causes of pediatric disease.

Key words: Inflammatory bowel disease; Incidence; Children; Czech Republic; Pilsen region; Projections; Crohn's disease; Ulcerative colitis

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: The incidence of inflammatory bowel diseases (IBDs) is around its highest point to date. It has been markedly rising over a 16-year period and is especially pronounced for Crohn's disease (CD), such that CD is now more common than ulcerative colitis and IBD-unclassified. The changes in IBD incidence in developed countries cannot be explained by changes in genetic background, but the influence of environmental hazards on incidence may be involved in the pathogenesis of IBD. Analyses of time trends and the implications of environmental determinants are required to unravel concurrent factors and causal relationships with the ultimate goal of improving the current care of these patients.

Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D, Pomahačová R, Klečková J, Kryl M, Včelák P. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol* 2017; 23(22): 4090-4101 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i22/4090.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.4090>

INTRODUCTION

The group of life-long, chronic relapsing inflammatory bowel diseases (IBDs) of unknown origin encompasses three separate disorders: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and IBD-unclassified (IBD-U). Genetic and environmental factors should be considered for IBD in childhood^[1]. Approximately 25% of all diagnoses are made during childhood or adolescence^[2], but a shift toward a younger age (*i.e.*, < 6 years old) has been observed^[3].

IBD is unevenly distributed throughout the world. Studies worldwide have shown a rising but variable incidence of IBD, including large increases in incidence in pediatric populations^[4,5]. Pediatric IBD incidence rates are higher in North America, the United Kingdom, and northern and western Europe than in southern latitudes^[6-10]. Studies that evaluated only the incidence of pediatric-onset IBD with a wide range of incidence rates have been published previously^[2]. A recent analysis also identified an east-west gradient in the incidence of IBD in Europe^[11].

Although no firm conclusions can be drawn with respect to addressing the rising incidence of IBD, differences in geographic distribution, and particularly in changes in incidence over time within one area, may provide new insights into concurrent etiological factors^[12-15]. However, this is possible only when enough pediatric projects within one defined geographical area, in relatively homogeneous populations, provide a fundamental basis for a better understanding of the epidemiology and environmental influences in any geographically restricted pediatric population and for the assessment of IBD.

Despite a rising worldwide incidence of IBD, there is a paucity of recent information regarding the exact incidence of IBD in Czech children^[16,17]. Thus, it is of great interest to explore temporal time trends with an emphasis on children in central and eastern Europe and to describe differences among geographical regions across Europe. Thus, there are conflicting data on the rate at which IBD is diagnosed and whether its incidence has declined, stabilized, or even continued to rise in Czech children. Furthermore, no studies of IBD incidence have been published using data from the past 15 years; therefore, current time trends in Czech children remain entirely unknown.

Building on our previous experience^[16], the objectives of this study were: (1) to discern the current incidence of IBD using a pediatric population (< 19 years of age at diagnosis) residing in a well-defined geographical region of the Czech Republic (Figure 1); (2) to characterize differences by age and sex; and (3) to gain insights into recent trends from 2000 to 2015 and compare our results to historical incidence data from comparable Czech studies (1990-2001)^[16]. A further aim was to recognize projections for future occurrence rates from the same geographical area.



Figure 1 Map of the catchment area, the geographical area under investigation for the Czech pediatric inflammatory bowel disease study over the period of 2000-2015. Outline of the Pilsen region (red) in the Czech Republic (orange) situated in central Europe.

MATERIALS AND METHODS

Study setting

The study area covered the Pilsen region (western Bohemian region of the Czech Republic) as the catchment area (Figure 1), corresponding well to the geographical distribution of the pediatric population. The Pilsen region is one of the 14 regional administrative units in the Czech Republic (<http://en.plzensky-kraj.cz/en/kategorie/pilsen-region>). The child population was estimated to account for approximately 14.3% of the total population in that region (January 2015). The catchment area is the third largest region in the Czech Republic and the ninth most populous. The region area encompasses 7125 km², having a population of approximately 577538 inhabitants (approximately 6% of the total population of the Czech Republic, 2015, Czech census data), including seven counties. The mean population density (population per square kilometer) in the entire region ranged from 52 to 1178 among the counties, with the pediatric population distributed evenly throughout all counties.

The structural settlement of the region is unbalanced. The metropolitan area of Pilsen is connected to small rural areas, whereas mid-sized towns are largely lacking. Approximately one-third of the population resides in Pilsen, and the rest is in semi-urban and rural areas. The large number of small settlements is a typical feature of the area. More than four out of five municipalities in the region have fewer than 2000 residents, and more than 30% of the region's population resides in such small towns and villages. However, the city of Pilsen is the natural center of the region; it is currently the fourth largest city in the Czech Republic, with approximately 200000 inhabitants.

All children in our country are insured and thus have free access to health care. The Pilsen region is included in the Czech National Health System and provides universal health insurance for its residents, including free-of-charge coverage for general practitioners and hospital services. In the Czech Republic,

the treatment of pediatric IBD is conducted in a tertiary hospital setting and is free for all inhabitants. Thus, the study area was well delineated as consistent with the health care system in the Czech Republic, which dictates that all children and adolescents in a specific municipality should be referred to a tertiary pediatric gastroenterology center for the diagnosis/treatment of IBD.

Thus, as a part of a tertiary referral teaching hospital, our gastroenterology center services the whole pediatric population (< 19 years) in the catchment area. Very few, if any, children are diagnosed or treated by adult gastroenterologists in the catchment area by 19 years of age. We believe that the vast majority of pediatric IBD cases would have been referred to our IBD single center, particularly older adolescents, who were probably not diagnosed by adult gastroenterologists.

Study population and data collection

This clinical population-based prospective regional cohort consisted of children and adolescents with new onset IBD (< 19 years old at the time of diagnosis) whose residential addresses were in the Pilsen region. The study cohort included children from the same geographic region who were living in different settings (rural vs urban). Only unequivocal IBD cases were captured upon diagnosis over a 16-year period (between January 1, 2000 and December 31, 2015).

The following demographic elements were available: age, sex, race/ethnicity, place of residence, and Czech census region. Patient data were entered consistently with the first diagnosis; thus, if subjects were diagnosed initially with IBD-U and subsequently reclassified to CD and UC, the former was considered the most accurate diagnosis. Any surgical intervention needed at the time of diagnosis was also recorded. The geographical unit of a person's residence was used to determine the place of county residence; all participating children were presumably of Czech ethnicity, which is a Caucasian population. Patients were excluded if they originated from a city outside the catchment area.

We sampled a geographically restricted pediatric population with documented IBD who were referred to a tertiary referral teaching hospital in the Czech Republic (Charles University, Faculty Hospital in Pilsen, Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology Unit). This is the only tertiary pediatric center in the Pilsen region that can treat this population, and all pediatric gastroenterologists in the catchment area throughout the period were based in this hospital. Additionally, all pediatric departments within the area collaborated on the project.

Detailed information from the diagnostic work-up data for all subjects, including data from the first attendance and from the hospital discharge records, were prospectively collected from an in-house computerized clinical database (patient registries). The

Table 1 Demographics of newly diagnosed pediatric patients (*n* = 170) less than 19 years of age in the Pilsen area from January 1, 2000 to December 31, 2015

	CD	UC	IBD-U	IBD
Total patients, <i>n</i>	105	48	17	170
Male	68	24	9	101
Female	37	24	8	69
Age in years, median (range)	14.1 (1.4-18.1)	14.6 (2.7-18.3)	14.1 (2.5-17.7)	14.2 (1.4-18.3)

Data reported for the entire IBD population, CD, UC and IBD-U. IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; IBD-U: Inflammatory bowel disease-unclassified.

data on patients were collected using a data form completed by gastroenterologists. The system has been developed in cooperation with the University of West Bohemia in Pilsen, Faculty of Applied Sciences. The application, which has a common client service architecture, provides the means to collect the data both manually *via* structured web forms and automatically from other medical systems using the Czech data standard for the exchange of medical data (DASTA). Fully automatic data interchange between the application and hospital information system reduces the possibility of human error during data entry, thus improving the data accuracy and quality.

All data from the work-ups were present in the central dataset, forming the data network with high quality, and complete detailed information was linked at a subject level. For this reason, there was presumably no bias in the sampling or selection procedure. The size of the pediatric population (< 19 years old) and age- and sex-stratified population data were determined from census data collected between 2000 and 2015.

Diagnosis and disease subclassification

All IBD patients were diagnosed according to clinical history, physical examination, laboratory and serological testing, radiologic studies, and endoscopic appearance with stepwise biopsy for review by clinical pathologists^[18]. The date of initial diagnosis was set as the day of the definitive diagnosis made during our study period, as evidenced by diagnostic evaluation or surgical findings consistent with IBD rather than symptom onset. The new IBD group was subdivided into three main clinical types: CD, UC, and IBD-U. If a distinction between UC and CD could not be determined based on these criteria, cases that were not otherwise specified in the presence of nonspecific inflammation were designated as IBD-U. The subjects without firm evidence of IBD were excluded from further analyses.

Statistical analysis

Standard descriptive statistics were used to summarize the characteristics of the entire population. The incidence rates were expressed as new cases per 100000 pediatric persons per year by dividing the observed number of ascertained new cases in a specified time period (numerator) by the size of

the resident pediatric populations under effective observation from January 1, 2000 to December 31, 2015 (denominator). The data were analyzed for each time period and stratified by age, sex, and Czech census region. The IBD patients were analyzed in two separate categories with respect to age: < 10 years and 11-19 years. The age of the IBD patients was expected to have a skewed distribution because the median was used. Incidence trends and time projections of IBD and its subtypes with the number of cases as the dependent variable, and population size as the offset variable, were estimated using linear regression analyses and correlation coefficients. Student's *t*-test (unpaired, 2-tailed) and stratified analysis reflecting age and sex were used to measure differences between the groups. A *P*-value < 0.05 and precise 95%CI were calculated to evaluate the significance and precision of the estimate.

RESULTS

Demographics and IBD incidence

The demographic characteristics are shown in Table 1. As of 2015, the data from 170 incident patients (< 19 years), including 96 subjects (< 15 years of age at diagnosis) with pediatric-onset IBD in the Pilsen region (since 2000), were entered into the electronic databases. Of the entire group, 59.4% were males. The median age in years was 14.2 (range: 1.4-18.3) for IBD, 14.1 (1.4-18.1) for CD, 14.6 (2.7-18.3) for UC, and 14.1 (2.5-17.7) for IBD-U. The median age at diagnosis did not differ between CD and UC, and there were no significant differences between the age at onset in boys and girls. The self-reported racial/ethnic distributions were 97.1% Caucasian and 2.9% other.

The number of cases diagnosed each year in the inclusion period is shown in Figure 2. Of the new cases, 105 (61.8%) were CD, 48 (28.2%) were UC and 17 (10%) were IBD-U. There was a predominance of CD (the CD to UC ratio was 2.2:1). Of the 17 subjects with IBD-U, the initial IBD-U diagnosis was changed in 13 (76.5%), with 7 (41.2%) reclassified to UC and 6 (35.3%) reclassified to CD during the follow-up. During the 16-year study period, there were 1709209 person-year observations aged < 19 years in the catchment area, summarizing the source population

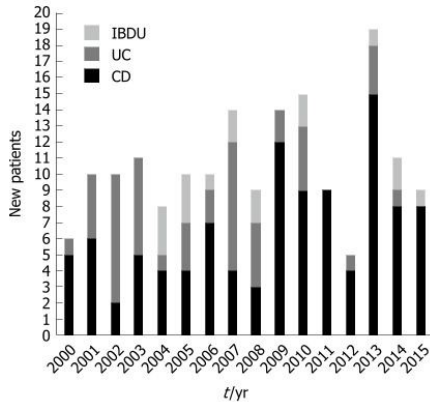


Figure 2 Bar graph showing the total annual numbers of newly diagnosed Crohn's disease, ulcerative colitis and inflammatory bowel disease-unclassified individuals (< 19 yr) in the Pilsen region, 2000-2015. CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; IBD-U: Inflammatory bowel disease-unclassified.

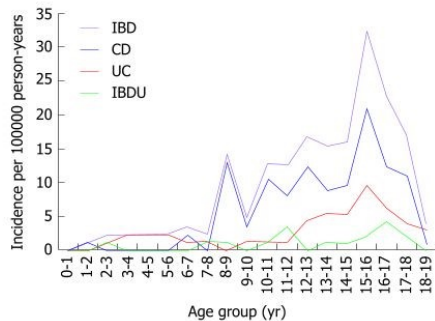


Figure 3 Age-specific incidence of all new-onset pediatric inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, and inflammatory bowel disease-unclassified per 100000 person-years (< 19 yr) in the Pilsen region, 2000-2015. The incidence of IBD significantly increased with age ($P = 0.0003$). IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; IBD-U: Inflammatory bowel disease-unclassified.

corresponding to 170 children who received diagnoses of IBD. Among the 0- to 15-year-olds, the overall incidence was 7.3 per 100000 person-years (95%CI: 6.1-8.5) for IBD, 4.6 (95%CI: 3.7-5.5) for CD, 2.0 (95%CI: 1.3-2.7) for UC and 0.7 (95%CI: 0.1-1.3) for IBD-U. Among 0- to 19-year-olds, the respective incidences were 10.0 (95%CI: 9.2-10.9), 6.2 (95%CI: 4.7-7.7), 2.8 (95%CI: 1.5-4.1) and 1.0 (95%CI: 0.2-1.8).

IBD type by age group

Figure 3 shows the age-related incidence rates of IBD, CD, UC and IBD-U. The diagnosis was most commonly made after the age of 10 years for IBD; the age at diagnosis was less than 10 years in 30 children (17.6%). Early presentation, before the age of 6 years,

was observed in 0.58%, 4.1%, 0.58% and 5.29% of children with CD, UC, IBD-U and IBD respectively. The overall incidence of IBD rose from 3.5 (95% CI: 2.5-4.3) per 100000 person-years among 0- to 10-year-olds to 16.6 (95%CI: 12.5-20.1) per 100000 person-years in 11- to 19-year-olds ($P = 0.0003$).

The highest age-related occurrence for IBD was observed in the 15-year-old age group. Likewise, significantly higher incidence rates were observed for CD ($P = 0.0006$), UC ($P = 0.002$) and IBD-U ($P = 0.01$) respectively in 11- to 19-year-olds. The age-standardized incidence was significant for both males and females in IBD ($P = 0.001$ and $P = 0.01$ respectively), CD ($P = 0.006$ and $P = 0.01$ respectively) and UC ($P = 0.02$ and $P = 0.001$ respectively), whereas it reached marginal statistical significance for IBD-U ($P = 0.047$ and $P = 0.058$ respectively). No differences were found in the age distribution of subjects among CD, UC and IBD-U in 0- to 10-year-olds, whereas the older (11 to 19 years old) group had a significantly increased incidence of CD compared with UC and IBD-U ($P < 0.001$).

Effect of sex

Over the 2000-2015 period, 105 patients (males/females: 68/37) were diagnosed with pediatric-onset CD, and 48 subjects with UC (males/females: 24/24) and 17 patients with IBD-U (males/females: 9/8) were diagnosed at < 19 years of age. Among all cases of IBD, 59.4% were males. The differences in sex were significant only for IBD (especially CD). More boys than girls suffered from CD. The average IBD incidence rate per 100000 person-years was 11.6 (95%CI: 9.4-14.1) for males and 8.3 (95%CI: 6.8-10.1) for females ($P = 0.026$). The incidence of CD was 7.8 (95%CI: 6.2-9.8) for males and 4.5 (95%CI: 2.8-4.1) for females ($P = 0.016$). We found an equal sex ratio in UC and IBD-U. The incidence of UC was 2.7 (95%CI: 2.1-3.1) for males and 2.9 (95%CI: 2.3-3.4) for females ($P = 0.44$). The incidence of IBD-U was 1.0 (95%CI: 0.8-1.5) for males and 1.0 (95%CI: 0.8-1.5) for females ($P = 0.45$).

IBD incidence trends between 2000 and 2015

Trends in the population under observation over the 16-year period were determined (Figure 4A-C). Incidence rates were analyzed in 1-year blocks. When analyzing the 0- to 15-year-old group, we observed no statistically significant changes in incidence for the whole group of IBD ($r = 0.15$, $P = 0.09$), IBD-U ($r = 0.04$, $P = 0.213$) or CD ($r = 0.13$, $P = 0.109$). Despite the consistent decreasing trends in incidence rates of UC, this analysis failed to reveal any statistical significance ($r = -0.01$, $P = 0.810$). The change in incidence over the 16 years of the study period was statistically significant in the 0- to 19-year-old group in the examined region.

Over the study period, the overall incidence rate

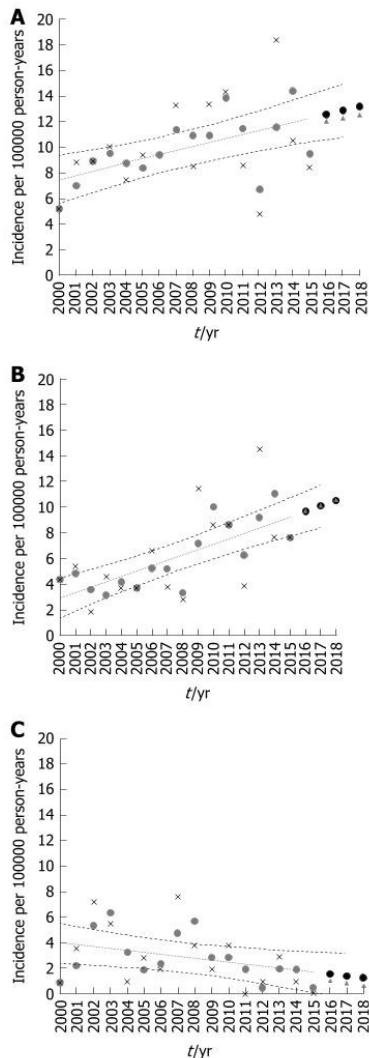


Figure 4 Scatter plots of the data. The average annual age-standardized incidence rate per 100000 person-years by age group (< 19 years) and the 16-year trend for inflammatory bowel disease (A), Crohn's disease (B), and ulcerative colitis (C) in the Pilsen region over the period of 2000-2015 in the population under observation and the incidence rate projected for 2016-2018. The points are the actual data; Stars indicate the incidence of IBD (A), CD (B) and UC (C) per 100000 person-years; Blue points indicate calculating the moving average; Dotted blue line indicates a fitted linear regression model to predict trends; Triangles indicate the incidence rate projected for 2016-2018; Red points indicate calculating the moving average. There was a significant increase in incidence over the 16-year period (A: $r = 0.32$, $P = 0.012$; B: $r = 0.42$, $P < 0.0001$; C: $r = -0.15$, $P = 0.134$).

of IBD and CD rose significantly ($r = 0.32$, $P = 0.012$ and $r = 0.42$, $P < 0.0001$ respectively) and showed a male preponderance. Apart from a non-significantly higher point estimate for 2000-2004, the incidence of UC decreased without reaching statistical significance

($r = -0.15$, $P = 0.134$), and the overall rates of IBD-U remained fairly stable ($r = 0.05$, $P = 0.341$). The incidence rate of IBD increased over the study period to 5.8 (95%CI: 3.6-8.6) per 100000 person-years for girls and 11.1 (95%CI: 7.1-14.5) for boys in 2015. Similarly, the incidence rate of CD increased over the study period to 5.8 (95%CI: 3.4-9.1) per 100000 person-years for girls and 9.4 (95%CI: 7.1-13.4) for boys in 2015. In contrast, the incidence of UC decreased to 0 per 100000 person-years for both girls and boys in 2015. The most pronounced increase was observed in CD among adolescents aged 12-19 years ($P = 0.001$). For children less than 10 years of age, the rate remained low, limited by too few young children for the analysis in consecutive years of observations (2000-2015).

Compared with historical pediatric data in the Czech Republic from 1990 to 2001, the incidence of CD rose from 1.26 per 100000 person-years in 2001 to 5.8 per 100000 person-years in 2015 in children under 15 years of age. The incidence of UC gradually decreased from 1.84 per 100000 person-years in 1999 to 0 per 100000 person-years in 2015.

IBD projections to 2018

The IBD projections to 2018 are shown in Figure 4. The IBD incidence rates projected for 2016, 2017 and 2018 were 12.1 (95%CI: 10.6-14.6), 12.3 (10.3-15.0) and 12.6 (11.0-15.4) (Figure 4A). The incidence rates of CD projected for 2016-2018 were 9.7 (8.1-11.3), 10.2 (8.7-12.3) and 10.2 (8.7-12.3) respectively (Figure 4B). The projected UC incidence rates (Figure 4C) were 1.0 (0-3.4), 0.8 (0-3.19) and 0.6 (0-3.2) respectively. The projected IBD-U incidence rates were 1.3 (0.5-2.2), 1.3 (0.5-2.3) and 1.4 (0.5-2.4) respectively.

DISCUSSION

Here, we report the incidence of IBD over a period of 16 years from 2000 to 2015 in Czech children (< 19 years) in a large, geographically well-defined population. To our knowledge, this is the first Czech prospective regional cohort of IBD, covering a wide area in the Pilsen region within the Czech Republic. We substantiated several important conclusions: (1) some of the highest incidence rates of pediatric IBD reported to date; (2) the higher incidence (more than twice that of UC) and male predominance of CD; (3) the significantly increased incidence of IBD (in particular CD) over time; and (4) the gradual increase in incidence rates with age. We further compared our findings with historical Czech data and showed that IBD-projected data were enhanced substantially until 2018.

We have added new insights to a global map of the incidence of IBD. We identified one of the highest incidences of IBD reported to date. The rate of IBD over the time period covered by the research was 10.0 per 100000 person-years for CD 6.2, 2.8 for

UC and 1.0 for IBD-U up to 19 years of age. The respective incidences were 7.3, 4.6, 2.0 and 0.7 when considering an age of 15 years as the upper limit. We identified one of the highest incidences of childhood IBD reported to date. Our results well resemble those from areas showing similarly high IBD incidences, such as reported from studies in England^[19,20], Sweden^[21,22], Finland^[23,24], Norway^[25] and Canada^[3,26]. Against this backdrop, our findings confirm high rates of IBD (primarily CD) in our country that are comparable to the rates in high-incidence Western populations^[2]. IBD incidence was considerably lower in studies conducted in the United States according to data from Wisconsin^[27] and northern California^[28], as well as in Iceland^[10], France^[29], Italy^[30], Scotland^[9], Italy^[30] and the Netherlands^[15].

Our findings should be considered while bearing in mind that incidence rates are challenging due to the age limit used for pediatric patients and the heterogeneity of data collection techniques. Another important finding was a relatively low contribution of UC and IBD-U compared with the overall IBD incidence rate. In our study, the incidence of CD was more than twice that of UC. Thus, our results are similar to those of Buderus *et al.*^[31], Ashton *et al.*^[19] and the European pediatric registry EUROKIDS^[32] that also showed CD accounting for most IBD cases. In contrast, Castro *et al.*^[30] showed that UC was more prevalent than CD in Italian children. An equal incidence of UC and CD occurs among adult populations^[33], whereas the incidence of UC was approximately 2-fold higher than the incidence of CD in the Lazio region in Italy^[34].

Next, we calculated time trends in the incidence of IBD for all three pathologies, as it is still debated whether there are temporal aspects in IBD. In a systematic pediatric review by Benchimol *et al.*^[2], only 20.1% of studies used statistical analyses to determine trends over time, while 77.8% reported a statistically significant increase in incidence of pediatric IBD. Among the studies calculating trends in the incidence of CD, 60% reported a significantly increased incidence. Among similar UC projects, 20% noted significantly increased rates^[2]. Our data suggest a clear indication of the rising trend of newly diagnosed IBD, especially for CD due primarily to an increase in the incidence of CD in males. The incidence of CD more than doubled from 2000 to 2015. In contrast, the incidence of UC and IBD-U was altered very little throughout the study period. Thus, the results of our study are consistent with recent reviews^[13].

Similarly, the increased incidence of IBD, with a predominance of CD over UC in recent decades, was reported in Australia^[35], France^[29], Sweden^[22], Canada^[3], Denmark^[7], Scotland^[36] and other countries^[25,27]. In Australia, recent Victorian studies clearly showed increasing rates in children, with a greater than 10-fold increase in CD over the 30-year period to 2001. In addition, the incidence of UC also remained relatively stable in other studies, despite the increasing evidence

of CD^[2,29]. These figures are not fully comparable to those obtained in other pediatric studies. In northern California, Abramson *et al.*^[28] observed a several-fold rise in UC incidence, and the incidence of CD remained relatively stable over a period of 11 years, similar to the report by Orel *et al.*^[37] in Slovenia. In contrast, a Canadian study from Ontario^[26], and the French EPIMAD registry between 1988 and 2007, reported a striking decrease in UC despite a persistent increase in CD^[38]. An explanation for the differing trends observed in CD and UC remains elusive^[39]. According to these results, we may speculate that this geographic variability is probably due to genetic and environmental implications; however, the exact triggers may not be easily identified.

We observed that IBD-U was diagnosed most frequently among the oldest group of children. The finding of 10% of subjects with IBD-U is among the lowest reported. The proportion of patients was similar to that previously reported in other pediatric observations in whom IBD-U accounts for 10% to 15% of newly diagnosed patients with IBD^[8,15,20,25,30,31,36,40], but other researchers have reported a somewhat lower incidence of IBD-U^[22,29,41]. Undoubtedly, our data parallel observations obtained in adults^[11,34,42,43]. This is a partially unexplained phenomenon. Heyman *et al.*^[44] speculated that IBD-U might represent an evolving form of IBD that presents before a definitive diagnosis of IBD. In our series, the proportion of patients who initially presented with IBD-U decreased over time. There were still 23.5% of subjects with IBD-U, but 41.2% of cases had already evolved toward UC and 35.3% toward CD.

We observed the presenting features and compared them with the rates from the 1990s. We suggest that the incidence of pediatric IBD is increasing in the Czech Republic. These results indicate that the incidence of CD has markedly increased, while the incidence of UC has decreased substantially in the Pilsen region compared with the historical figures in the Czech Republic over the past 25 years. Indeed, an increased pediatric IBD incidence has been reported by Kolek *et al.*^[17] in a prospective population-based study from Moravia (a northern region in the Czech Republic). The incidence of CD increased from 0 to 2.7/100000 person-years between 1999 and 2001, and the incidence of UC increased from 0.68 to 1.84 per/100000 person-years between 1990 and 1999.

In the first nationwide study in Czech pediatric subjects, Pozler *et al.*^[16] published the results of a partly retrospective study exploring CD incidence in Czech children (< 15 years) between 1990 and 2001. A marked (5-fold) increase in the incidence of CD was found from 0.25/100000/year in 1990 to 1.26/100000/year in 2001^[16]. The incidence of CD in children under 15 years of age increased 4.6-fold between 2001 and 2015 (1.26-5.8/100000/year), but the incidence of UC was lower than that of the hitherto published studies in the Czech Republic^[16,17], remaining almost unchanged with little difference between the

studies (1.84-0.9/100000/year). We also assumed that parallel increases are also occurring in adult Czech populations^[11]. The reasons for these increases are largely unknown.

Although given a 25-year period, the increased risk of IBD tracks with the effects of external factors, such as environmental features that are constantly changing, rather than of shifts in the frequency of susceptibility genes alone that may change slowly^[13,13]. In our population, there were important changes in higher socio-economic status and in demographic or environmental health conditions over time, which may have altered the frequency of disease. However, even in low-incidence countries, the occurrence of IBD seems to be rising. Thus, increased awareness by physicians and advancements in the diagnosis of IBD, homogeneity of registration databases, data collection methods, and possibly the completeness of case ascertainment may partially contribute to the striking increase in the incidence of IBD and geographic differences. We consider this a very plausible explanation for the precipitation of the clinical illness, although there are no clear answers from this research in terms of the relevance of the explanation in the Czech Republic. More detailed studies are warranted.

Unfortunately, data are lacking on the incidence in the pediatric population in eastern Europe because most of the published data were conducted in the United States and western Europe. However, in the past few years, recent papers have indicated a sharp increase in incidence in various parts of eastern Europe^[39,45]. A recent study from western Hungary (the Veszpremi province) revealed that the incidence of pediatric IBD has rapidly increased over the 35-year period. The incidence of CD and UC increased from 0 and 0.7 in 1977-1981 to 7.2 and from 5.2 in 2007-2011 per 100000 person-years^[46]. By contrast, the results from our study revealed no changes in UC over time, although the incidence rates of UC in the Hungarian study increased approximately 7-fold. Very recently, the Hungarian nationwide pediatric registry data were published, with a mean incidence for the 3-year observation period from 2007 to 2009 of 7.48, 4.72, 2.32 and 0.45 for IBD, CD, UC and IBD-U respectively. The incidence of pediatric IBD in Hungary was at the higher end of the reported range^[47]. Thus, the situation in our country is comparable to that in Hungary.

These findings collectively indicated that the incidence of IBD in central and eastern European countries is increasing in childhood. Consequently, these findings do not concur with the previously described west-east gradient decrease in the incidence of IBD in Europe^[11], reflecting the possible geographic impact of the diagnosis of IBD. We suggest that a comparison of these studies may be indicative of the loss of this gradient in European children and exceptions to that rule. In addition, these findings reporting low incidence rates in eastern Europe contrast with the findings of a previous study in Polish

children that suggested that the incidence of UC was higher than that of CD (1.3 vs 0.8/100000 person-years)^[48].

In an analysis stratified by age, we uncovered a distinct contrast in the distribution of IBD with a gradual increase in older age groups, in agreement with other studies. We observed that approximately 17% of children were diagnosed with IBD by the age of 10 years, corresponding to the results reported by Buderus *et al.*^[31] in Germany and Austria. The highest rates were observed in the 11- to 19-year-old group in our study, which is consistent with previous reports^[27,38,46]. In the population aged 0-10 years, the incidence of UC and CD was similar, with no differences by sex. As age increased, the incidence of IBD rose and peaked in children around the age of 15 years, with CD exhibiting a steeper increase compared with UC around puberty, although it was rare in a younger age category. The age-specific peak for diagnosis was not consistent with the findings of earlier studies by Sawczenko *et al.*^[49], van der Zaag-Loonen *et al.*^[15], Buderus *et al.*^[31] and Orel *et al.*^[37]. These discordant data are probably related to differences in the methods applied for case ascertainment, disease registries and the demographic differences of the underlying populations.

We reported a male preponderance of CD but no significant differences in sex for UC and IBD-U as previously reported^[26,49] because of a doubled and significantly higher incidence of CD in males. Similar proportions regarding male susceptibility to CD have been recognized for many years^[19,22,27,50], as opposed to a slight female predominance in adults^[33]. Some data suggest that pediatric UC is more common in girls^[29,37,51]. A systematic review by Molodecky *et al.*^[5] failed to obtain consistent results, suggesting that the disease occurred equally between the sexes in adults. Together with the different findings of the inverted male-to-female ratio in adult studies, these data suggest that biological age-related factors may contribute to predisposing people to and triggering of IBD, especially CD in Czech children. Given that our population consisted mainly of native Caucasian children, we could not estimate the specific incidence because almost all participating subjects were of similar ethnic origin. However, past studies have shown a high incidence of IBD in Caucasian children^[27].

We based projections for future incidence rates on our knowledge. Our estimates for the projected rate of IBD to 2018 were alarming, which may reflect the increasing incidence of IBD over time. Our results indicate that the incidence estimates for IBD in 2018 are somewhat higher than most reported in our current study. Regarding IBD incidence rate projections, based on the most likely scenario and on the estimated trend from the linear analysis, we projected a model showing that the number of new cases of Czech children with diagnosed IBD (in particular CD) will continue to increase over an extended time period. Conversely,

our projections clearly show that the incidence of UC will decrease.

To our knowledge, no study has yet focused on IBD incidence projections in children, thus making a direct comparison problematic. However, in our opinion, the fitted model actually created appraisals that seemed to be similar to those observed. Although it remains to be further confirmed, the disturbing incidence rate of 12.6 per 100000 person-years projected for 2018 appears to be realistic if current circumstances persist. The simplest explanation for this finding could be that the IBD incidence projected herein could be attributable to demographic factors and may be indicative of the persistence of previous conditions, with no major or slow changes in pediatric IBD. It will be interesting to follow these temporal trends in the coming years, as we may learn more about the role of environmental factors in the pathogenesis of IBD^[12].

The strength of this study is its robust, prospective manner because the available prospective observation shows more homogeneity. In addition, we used the same defined geographic region with an ethnically homogeneous study sample, establishing well-defined selection criteria. Furthermore, we used an appropriate time period and case ascertainment identification of IBD cases, and we included patients at or shortly after diagnosis. Since newly enrolled individuals were included only once, despite meeting the inclusion criteria over multiple years, a bias may not exist for including those with more chronic or severe disease, requiring additional visits.

These strengths allowed us to provide up-to-date estimates of the incidence and trends and to depict the main differences by time period, age and sex, thus not affecting the time trend analyses. An observational survey and the appropriate type of sampling frame for study recruitment, from which subjects were selected, was critical for the sample representativeness by covering the entire population of interest with unlimited access to subspecialist care to obtain reproducible results.

The Czech Republic is a country with centralized health care for IBD, and pediatric IBD subjects are cared for only in our tertiary hospital in the catchment area. Therefore, we trust that the sample is representative due to the easily surveyable area of the Pilsen region. Due to the centralization of pediatric gastroenterology care, we believe that all pediatric patients residing in the Pilsen region were included in the database, reducing the probability of recall bias. Thus, it is highly probable that all children with IBD in the Pilsen region sought medical attention in our clinical setting. In the assessment of time trends, we reported 16 years of data with figures specifying the numeric incidence rates over a long time period. This study was also strengthened by reliable data from the files and our registry of pediatric IBD in the included area. The census data provide data sets from which we can identify a sample that is deemed to have

minimal bias.

A potential weakness of our study is that our registry was based on data from one large regional referral center encompassing a specific child population, and the generalizability of the presented findings regardless of the setting may be of concern. Another possible limitation is an underestimation of rates of IBD because we were unable to exclude the possibility that the IBD subjects may have been treated in other institutions, which may have led to an underestimation of the results of the analysis. However, in the Czech pediatric population at time of this study, there was an almost universal admission policy for investigation of IBD; unlike adults, the disease is not diagnosed in outpatient settings by primary care providers or pediatricians. Our facility is the only referral center in the catchment area that provides inpatient/outpatient care, and all children with IBD are concentrated in our center for pediatric gastroenterology. Of note, in the Pilsen region, probable IBD cases in childhood are treated exclusively in our single facility. In general, adult gastroenterologists in the Czech Republic do not provide medical care for IBD-affected children until they reach 19 years of age (older teenagers with a new diagnosis of IBD are not usually referred directly to adult specialists). Therefore, we probably did not underestimate the true incidence of IBD, and the present data provide a reasonably accurate evaluation of the incidence of IBD because the major portion of the subjects would have been referred to our referral center.

Furthermore, our data did not demonstrate the apparent decline in the incidence rate after the age of 15 years, which could represent a spurious event caused by pediatric subjects being diagnosed by adult specialists and thus failing to be captured in our study. Consequently, we trust that there was no selection bias in favor of younger subjects, the capture of pediatric cases is trustworthy even in the 15- to 19-year-old age class, and the limit of 19 years better mirrors the usual situation in the pediatric population in the Czech Republic. Because our data revealed significant time trends, we regard any misclassification as stable over the studied periods and thus did not influence the time trend analyses or the actual epidemiologic characteristics.

In conclusion, the incidence of pediatric IBD, especially CD, is among the highest reported to date. This study revealed a marked increase in the incidence of CD over the 16-year period, such that CD is now much more common than UC and IBD-U in children in the Pilsen region and exhibits a persistent male preponderance. The reasons for these trends are unknown, and further studies in different regions of the country would be helpful to determine whether these trends are present in other areas of the Czech Republic. Further database projects may be attempted with software data, which should permit future research due to greater region specificity.

As the changes in the past decades in industrialized countries cannot be interpreted by changes in genetic background, the influence of environmental hazards on incidence appears to be a crucial area of study. This study reaffirms the need for analyses of time trends and subsequent research to better understand the combination of genetic/family history and environmental influences, to unravel concurrent factors in the etiology of IBD and to determine causal relationships in pediatric disease.

COMMENTS

Background

Studies worldwide have shown a rising but variable incidence of inflammatory bowel disease (IBD), including in pediatric populations. Despite a rising worldwide incidence of IBD, limited data are available on the exact incidence of IBD in Czech children. The current research was designed to evaluate the incidence and overall time trends of IBD in children aged 0- to 19-years-old over the period 2000-2015 and to project incidence to 2018 in the Czech Republic.

Research frontiers

In this study, it is suggested that although no firm conclusions can be drawn to address the rising incidence of IBD, differences in the geographic distribution, and particularly changes in incidence over time within one area, may provide new insights into concurrent etiological factors. This is possible only when enough pediatric projects within one defined geographical area with a relatively homogeneous population provide a fundamental basis for a better understanding of the epidemiology and environmental influences of any geographically restricted pediatric population and for the assessment of IBD.

Innovations and breakthroughs

The findings in this and other studies suggest an increasing trend in IBD incidence. The current research adds to that literature, with the suggestion of increased rates of IBD, especially of Crohn's disease (CD), in the time period under study from 2000 to 2015 in this pediatric population in central Europe. However, ulcerative colitis (UC) and IBD-unclassified (IBD-U) are not common forms of IBD in Czech children.

Applications

The results of this study serve as additional evidence supporting the investigation of different environmental and triggering factors in the development of IBD and its subtypes in children and adolescents.

Terminology

UC, CD and IBD-U are three primary forms of IBD. The incidence rates are expressed as new cases per 100000 pediatric persons per year.

Peer-review

The manuscript presents an interesting study, which examined the incidence in pediatric IBD during 2000-2015 in the Pilsen Region of the Czech Republic and revealed a marked increase in the incidence of CD over the 16-year period.

REFERENCES

- Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; **6**: 339-346 [PMID: 20567592]
- 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**: 423-439 [PMID: 20564651 DOI: 10.1002/ibd.21349]
- Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, Howard J, Guan J, To T. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009; **58**: 1490-1497 [PMID: 19651626 DOI: 10.1136/gut.2009.188383]
- Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; **22**: 5655-5667 [PMID: 27433081 DOI: 10.3748/wjg.v22.i25.5655]
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; **142**: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 921730 [PMID: 26688822 DOI: 10.1155/2015/921730]
- Larsen MD, Baldal ME, Nielsen RG, Nielsen J, Lund K, Nørgård BM. The incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis since 1995 in Danish children and adolescents & lt; 17 years - based on nationwide registry data. *Scand J Gastroenterol* 2016; **51**: 1100-1105 [PMID: 27160395 DOI: 10.3109/00365521.2016.1172340]
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 73-80 [PMID: 22535573 DOI: 10.1002/ibd.22980]
- Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, Reynish EL, Drummond HE, Anderson NH, Van Limbergen J, Russell RK, Satsangi J, Wilson DC. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 999-1005 [PMID: 21688352 DOI: 10.1002/ibd.21797]
- Agnarsson U, Björnsson S, Jóhansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol* 2013; **48**: 1399-1404 [PMID: 24164345 DOI: 10.3109/00365521.2013.845799]
- Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; **63**: 588-597 [PMID: 23604131 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304636]
- Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur J Intern Med* 2000; **11**: 191-196 [PMID: 10967506 DOI: 10.1016/S0953-6205(00)00090-X]
- Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; **7**: 112-125 [PMID: 26855817 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.112]
- Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1274-1282 [PMID: 16771949 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x]
- van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiou JA, Escher JC, Pereira RR, Derckx HH. The incidence of pediatric inflammatory

- bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **38**: 302-307 [PMID: 15076631]
- 16 **Pozler O**, Maly J, Bonova O, Dedek P, Frühauf P, Havlickova A, Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx D, Nevoral J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V, Zahradnick L, Zenisková I. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 186-189 [PMID: 16456413 DOI: 10.1097/01.mpg.0000189328.47150.bc]
 - 17 **Kolek A**, Janout V, Tichý M, Grepel M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **38**: 362-363 [PMID: 15076645 DOI: 10.1097/00005176-200403000-00028]
 - 18 **IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; **41**: 1-7 [PMID: 15990620 DOI: 10.1097/01.MPG.0000163736.30261.82]
 - 19 **Ashton JJ**, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child* 2014; **99**: 659-664 [PMID: 24728445 DOI: 10.1136/archdischild-2013-305419]
 - 20 **Ashton JJ**, Coelho T, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Presenting phenotype of paediatric inflammatory bowel disease in Wessex, Southern England 2010-2013. *Acta Paediatr* 2015; **104**: 831-837 [PMID: 25847524 DOI: 10.1111/apa.13017]
 - 21 **Malmborg P**, Grahngquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **57**: 29-34 [PMID: 23459320 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828f21b4]
 - 22 **Hildebrand H**, Finkel Y, Grahngquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003; **52**: 1432-1434 [PMID: 12970135 DOI: 10.1136/gut.52.10.1432]
 - 23 **Lehtinen P**, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, Auvinen A. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 1778-1783 [PMID: 21744433 DOI: 10.1002/ibd.21550]
 - 24 **Virta LJ**, Saarinen MM, Kolho KL. Inflammatory Bowel Disease Incidence is on the Continuous Rise Among All Paediatric Patients Except for the Very Young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 150-156 [PMID: 27555642 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw148]
 - 25 **Perminow G**, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, Aamodt G, Schreiber S, Vatn MH. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 446-456 [PMID: 19117240 DOI: 10.1080/00365520802647434]
 - 26 **Grieci T**, Bütter A. The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of Southwestern Ontario. *J Pediatr Surg* 2009; **44**: 977-980 [PMID: 19433182 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.038]
 - 27 **Kugathasan S**, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; **143**: 525-531 [PMID: 14571234 DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00444-X]
 - 28 **Abramson O**, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey E, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Perry GS, Cannon R, Herrinton LJ. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; **157**: 233-239.e1 [PMID: 20400099 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.024]
 - 29 **Auvin S**, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; **41**: 49-55 [PMID: 15990630]
 - 30 **Castro M**, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, Barca S, Barera G, Bascietto F, Berni Canani R, Calacoci M, Campanozzi A, Castellucci G, Catassi C, Colombo M, Covoni MR, Cucchiara S, D'Altillia MR, De Angelis GL, De Virgili S, Di Ciommo V, Fontana M, Guariso G, Knafelz D, Lambertini A, Licciardi S, Lionetti P, Liotta L, Lombardi G, Maestri L, Martellosi S, Mastella G, Oderda G, Perini R, Pesce F, Ravelli A, Roggero P, Romano C, Rotolo N, Rutigliano V, Scotta S, Sferlazzas C, Staiano A, Ventura A, Zaniboni MG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 1246-1252 [PMID: 18521916 DOI: 10.1002/ibd.20470]
 - 31 **Buderus S**, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, Zimmer KP, Koletzko S. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2015; **112**: 121-127 [PMID: 25759978 DOI: 10.3238/arztebl.2015.0121]
 - 32 **de Bie CI**, Paerregaard A, Kolacek S, Ruummele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 378-385 [PMID: 22573581 DOI: 10.1002/ibd.23008]
 - 33 **Kaplan GG**. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; **12**: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
 - 34 **Di Domenicantonio R**, Cappai G, Arcà M, Agabiti N, Kohn A, Vernia P, Biancone L, Armuzzi A, Papi C, Davoli M. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. *Dig Liver Dis* 2014; **46**: 777-782 [PMID: 24890621 DOI: 10.1016/j.dld.2014.04.014]
 - 35 **Phavichitr N**, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18**: 329-332 [PMID: 12603535 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02975.x]
 - 36 **Henderson P**, Rogers P, Gillett P, Wilson D. The epidemiology and natural history of paediatric inflammatory bowel disease in a UK region: a prospective 14-year study. *Arch Dis Child* 2012; **97**: A53.2-A54 [DOI: 10.1136/archdischild-2012-301885.130]
 - 37 **Orel R**, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**: 579-586 [PMID: 19367184 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318164d903]
 - 38 **Chouraki V**, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberrenne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 1133-1142 [PMID: 21488915 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x]
 - 39 **Lakatos PL**. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 6102-6108 [PMID: 17036379 DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102]
 - 40 **Turunen P**, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12**: 677-683 [PMID: 16917221 DOI: 10.1097/00054725-200608000-00002]
 - 41 **Jakobsen C**, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Environ-

- mental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease -- a population based study 2007-2009. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 79-88 [PMID: 22748696 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.024]
- 42 **Sincić BM**, Vucelić B, Persić M, Brčić N, Erzen DJ, Radaković B, Mićović V, Stimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41**: 437-444 [PMID: 16635912 DOI: 10.1080/00365520500320094]
- 43 **Su HY**, Gupta V, Day AS, Gearry RB. Rising Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 2238-2244 [PMID: 27482976 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000829]
- 44 **Heyman MB**, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005; **146**: 35-40 [PMID: 15644819 DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.08.043]
- 45 **Lakatos L**, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006; **82**: 332-337 [PMID: 16679472 DOI: 10.1136/pgmj.2005.042416]
- 46 **Lovasz BD**, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Vegh Z, Veres G, Müller KE, Golovics PA, Kiss LS, Mandel MD, Lakatos PL. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis* 2014; **46**: 405-411 [PMID: 24495511 DOI: 10.1016/j.dld.2013.12.013]
- 47 **Müller KE**, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szücs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes É, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth Á, Tárnok A, Csozászski N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh Á, Szabó D, Vörös P, Veres G. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **57**: 576-582 [PMID: 23820399 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31829f7d8c.]
- 48 **Karolewska-Bochenek K**, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fyderek K, Czerwionka-Szaflarska M, Jarocka-Cyrta E. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion* 2009; **79**: 121-129 [PMID: 19321943 DOI: 10.1159/000209382]
- 49 **Sawczenko A**, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 995-1000 [PMID: 14612366 DOI: 10.1136/adc.88.11.995]
- 50 **Kim BJ**, Song SM, Kim KM, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, Park SJ, Yoon CH. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 1989-1995 [PMID: 19763825 DOI: 10.1007/s10620-009-0963-5]
- 51 **Wrobel I**, Butzner J, Nguyen N, Withers G, Nelson K. Epidemiology of Pediatric IBD in a Population-based Cohort in Southern Alberta, Canada (1983-2005). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43**: S54-S55 [DOI: 10.1097/01.mpg.0000256277.29599.70]

P- Reviewer: Ozen H, Zouiten-Mekki L **S- Editor:** Gong ZM
L- Editor: Filipodia **E- Editor:** Zhang FF



Incidence idiopatických střevních zánětů u dětí a dospívajících v Plzeňském kraji v letech 2001–2011

Prospektivní studie

Schwarz J., Sýkora J.

Dětská klinika FN a LF UK, Plzeň
přednosta prof. MUDr. J. Kobr, Ph.D.

Čes-slov Pediat 2013; 68 (3): 149–156

SOUHRN

Cílem práce bylo ověřit incidenci idiopatických střevních zánětů (IBD) v Plzeňském kraji (PLK) u dětí mladších 19 let a zjistit, zda existují geografické či demografické rozdíly v jejich výskytu v přesně definované geografické oblasti PLK.

Metoda: Data nově diagnostikovaných pacientů Dětské kliniky FN Plzeň, splňujících diagnostická kritéria IBD, byla sbírána prospektivně. IBD byla diagnostikována podle obecných doporučení odborných společností.

Výsledky: Soubor studie tvořilo 128 pacientů, 74 pacientů s Crohnovou chorobou (CD) a 52 dětí s ulcerózní kolitidou (UC), neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (IBDU) bylo zjištěno jen u 2 pacientů. Ve skupině do 19 let byl věkový medián v době diagnózy IBD 14,1 let (rozpětí 1,4–18,3 roků). Ve skupině do 15 let byl věkový medián 11,7 let (rozpětí 1,4–15 roků). Incidence na 100 000 dětí/rok v PLK u dětí mladších 19 let byla 9,24 (IBD), 5,14 (CD) a 4,03 (UC), ve věkové skupině do 15 let byla 7,28 (IBD), 4,37 (CD) a 2,91 (UC).

Závěr: Informace získané o 128 dětech a dospívajících v PLK s BD v období 2001–2011 vykazují nárůst incidence oproti údajům z let 1990–2001 a posunutí diagnózy do mladší věkové skupiny, což odpovídá celosvětovému trendu. Byl prokázán vyšší výskyt ve městech o velikosti 5–10 tisíc obyvatel ($p < 0,01$), obce do 5 tisíc obyvatel mají nižší výskyt IBD oproti městům ($p < 0,01$). Byl zjištěn vyšší výskyt CD u žen v okrese Tachov ($p < 0,01$), CD u mužů v okrese Plzeň-sever ($p < 0,01$) a UC u mužů v okrese Plzeň-město ($p < 0,05$). Nejnižší výskyt IBD ($p < 0,01$) a UC ($p < 0,05$) je signifikantně v okrese Klatovy.

Výsledky studie ukazují, že životní prostředí hraje roli v rozvoji IBD. Je nutné podrobně analyzovat konkrétní rizikové faktory zevního prostředí v okresech Tachov a Plzeň-sever a dále je prospektivně sledovat ve vztahu ke vzniku IBD.

KLÍČOVÁ SLOVA

Plzeňský kraj, dětský věk, incidence, idiopatický střevní zánět, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida

PŮVODNÍ PRÁCE

SUMMARY

Incidence of idiopathic enteric inflammations in children and adolescents in the Plzeň (Pilsen) Region in 2001–2011. A Prospective study

The objective of the work was to verify the incidence of idiopathic bowel disease (IBD) inflammations in the Plzeň Region (PLK) in children up to 19 years old and to determine, whether there are any geographic or demographic differences in their incidence in a precisely defined area of PLK.

Method: The data of newly diagnosed patients of the Children Clinic, Pilsen Faculty Hospital, fulfilling the IBD diagnostic criteria were collected prospectively. IBD was diagnosed according to recommendations of professional medical societies.

Results: 128 patients were enrolled into the study, 74 of them with the Crohn's disease and 52 children with ulcerous colitis (UC), and two patients were found to suffer from inflammatory bowel disease unclassified. The age median at the time of diagnosis in the group of up to 19 years of age proved to be 14.1 years (range 1.4–18.3). In the group of patients up to 15 years these data were 11.7 (1.4–15). Incidence for 100,000 children up to 19 years of age/year in PLK was 9.24 (IBD), 5.14 (CD) and 4.03 (UC), the data for the group up to 15 years being 7.28 (IBD), 4.37 (CD) and 2.91 (UC).

Conclusion: Information obtained about 128 children and adolescents suffering from BD in PLK in the period of 2001-2011 demonstrated increasing incidence compared with the period of 1900-2001 and a shift in establishment of diagnosis to the younger age group, which corresponds to the worldwide trends. A higher incidence was demonstrated in town with the population of 5 to 10,000 ($p < 0.01$), communities with population up to 5 thousands had lower IBD incidence than the towns ($p < 0.01$). A higher incidence of CD was found in women in the Tachov district ($p < 0.01$), and in men of the Plzeň – North district ($p < 0.01$), where the incidence of UC was higher ($p < 0.01$). The significantly lower incidence of IBD ($p < 0.01$) and UC ($p < 0.05$) occurred in the Klatovy district.

The results made it clear that life environment plays a role in the development of IBD. Specific risk factors of the environment in the development of IBD should be analyzed in the Tachov district and Plzeň – North district prospectively in relation to the development of IBD.

KEY WORDS

Pilsen region, child age, incidence, idiopathic bowel disease inflammation, Crohn's disease, ulcerous colitis G.

ÚVOD

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují Crohnovu chorobu (CD), ulcerózní kolitidu (UC) a neklasifikovatelné zánětlivé střevním onemocnění (IBDU). Jedná se o závažná chronická onemocnění, která významně ovlivňují kvalitu života dětí. Ačkoli poznatky o IBD se prohlubují, patří stále mezi nevyléčitelná onemocnění. Etiologie IBD není dosud jednoznačně a komplexně objasněna. V úvahu přichází faktory zevního prostředí, infekce, genetické vlivy a poruchy imunity.

Zvýšení incidence IBD a postižení nižších věkových skupin je fakt, který potvrzují celosvětově publikovaná data [1]. Při průběžném

sledování pacientů s IBD v gastroenterologické ambulanci Dětské kliniky FN Plzeň jsme zaznamenali nárůst nově diagnostikovaných pacientů z okresu Tachov, přesněji Stříbra a okolí. V období 2010–2011 pocházela více než čtvrtina dětí z této oblasti, ačkoli Tachovsko zaujímá pouze 10 % populace Plzeňského kraje (PLK). Tito pacienti nebyli v příbuzenském vztahu a nebyli v péči stejného praktického pediatra.

Cílem této práce bylo prospektivně studovat a statisticky zpracovat data dětských pacientů s IBD. Za primární cíl jsme si vytyčili stanovení incidence IBD dětí mladších 19 let v jasně definované oblasti PLK a zjištění hodnoty porovnat s bibliografickými údaji

PŮVODNÍ PRÁCE

z České republiky a zahraničí. Sekundárním cílem bylo určit, zda námi pozorované rozdíly zvýšeného výskytu IBD v okolí Stříbra jsou statisticky významné, nebo zda se jedná pouze o náhodný jev. Terciárním cílem bylo zjistit, zda je možné dát do příčinné souvislosti incidence IBD s geografickými či demografickými rozdíly.

MATERIÁL A METODA

Soubor studie tvořily děti s trvalým bydlištěm na území PLK, jejichž věk v době diagnózy nedosahoval 19 let. Diagnóza IBD byla stanovena na základě anamnézy, klinického, laboratorního, radiodiagnostického, endoskopického a histologického vyšetře-

ní. Naplněná diagnostická kritéria IBD byla v souladu s platnými doporučeními odborných společností pro dětský věk [2, 3, 4].

Data o pacientech s IBD byla sbírána prospektivně. Pro statistické hodnocení rozdílu mezi reálnou a očekávanou četností výskytu IBD byl zvolen chí-kvadrát test. Data s největším rozptylem hodnot byla testována čtyřpolní tabulkou a prověřeny Fisherovým exaktním testem.

Vzhledem k nerovnoměrnému rozložení obyvatelstva v jednotlivých okresech PLK by zobrazení absolutních hodnot bylo zavádějící a méně ilustrativní. Proto jsme data přepočítali na relativní četnosti a tyto hodnoty jsme použili pro grafickou prezentaci výsledků (tab. 1 a 2, obr. 1, grafy 1-4).

Tab. 1. Demografické údaje souboru.

0-19 let	CD			UC			IBDU		
	celkem	chlapci	dívky	celkem	chlapci	dívky	celkem	chlapci	dívky
n	74	43	31	52	26	26	2	2	0
věk (medián)	14,0	14,1	13,3	14,7	14,6	14,7	8,9	8,9	0

Tab. 2. Souhrn dat z vybraných epidemiologických studií incidence IBD v dětském věku.

Reference	Stát	Oblast	Období	Věk	Incidence na 10 ⁵ dětí/rok			Medián dg.
					IBD	CD	UC	
Naše data	ČR	Plzeňský kraj	2001-2011	0-19	9,24	5,14	4,03	14,1
				0-15	7,28	4,37	2,91	11,7
Kolek [19]	ČR	Olomoucko	1990-2001	0-15	2,24	0,97	1,12	
Pozler [9]	ČR		1990-2001	0-14		0,25-1,26		14
Karolewska-Bochenek [20]	Polsko		2003-2004	0-18	2,7	0,6	1,3	
Ahmed [21]	UK	South Wales	1996-2003	0-15	5,4	3,6	1,5	
Sawczenko [22]	UK a Irsko		1998-1999	0-16	5,2	3,1	1,4	
Henderson [11]	UK	Jihovýchodní Skotsko	2000-2010		6,4		1,5	11,6
Sincic [23]	Chorvatsko	Primorsko-goranska	2000-2004	0-14		8,69	0,86	
Turunen [24]	Finsko		1987-2003	0-17	3,9-7,0	1,7-2,6	2,2-3,2	
Ott [25]	Německo	Oberpfalz	2004-2006	0-15	3,96	2,44	1,11	
Grieci [26]	Kanada	Ontario (jihozápad)	1997-2006	0-17	14,3-12,4	3,5-6,01	10,6-6,01	
Perminow [27]	Norsko	jihovýchod	2005-2007	0-17	10,9	6,8	3,6	13,1

PŮVODNÍ PRÁCE

Pro přesnější porovnání s podobnými pediatrickými epidemiologickými studiemi byla vytvořena věková podskupina dětí do 15 let, ve které byla hodnocena incidence a stanoven medián a věkový průměr v době diagnózy IBD. Podrobnější statistická analýza této podskupiny nebyla provedena. Demografické a geografické výstupy, prezentované ve výsledcích, diskusi a grafických přílohách, se týkají pouze hlavní věkové skupiny 0–19 let.

Demografická data PLK byla získána z veřejně dostupných zdrojů Českého statistického úřadu [5, 6]. Počty obyvatel a dětí v jednotlivých věkových skupinách se ve sledovaném období výrazněji neměnily, a proto byly použity průměrné hodnoty z období 2000–2010 (tj. 557 333 obyvatel, 115 052 dětí pod 19 let, 80 199 dětí pod 15 let).

Rozložení obyvatel v rámci kraje je značně nerovnoměrné. Téměř 30 % obyvatel žije v Plzni a další více než pětina obyvatel je soustředěna do 13 měst s více než 5 tisíci obyvateli. V menších městech do 4999 obyvatel žije zhruba 17,1 % obyvatel Plzeňského kraje.

Pro PLK je typický vysoký počet malých sídel s nerovnoměrným rozložením obyvatel, chybí města střední velikosti, struktura středisek je v porovnání s ČR atypická. PLK má 501 obcí, z toho 56 měst, ve kterých žije 387 708 obyvatel, tj. 67,8 % z celkového počtu obyvatel kraje.

Životní prostředí PLK v rámci ČR můžeme hodnotit příznivě. K nejméně zatíženým oblastem náleží horské partie Šumavy, Českého lesa, západní Brdy a oblast v okolí Manětína a Nečtin. Výjimku tvoří Plzeň a její okolí, kde je životní prostředí extrémně narušeno. Plzeň se svým okolím je zatížena vysokou koncentrací průmyslových aktivit a silniční dopravou. Devastace krajiny po těžbě je nejrozsáhlejší v lokalitách Nýřany-Tlučná-Vejprnice, Břasy-Radnice, Stříbrska a Ejpovicka [7].

VÝSLEDKY

Byla zpracována data celkem 128 pacientů (71 mužů, 57 žen). Diagnóza Crohnovy nemoci (CD) byla stanovena u 74 pacientů (57,8 %, 43 mužů, 31 žen, průměrný věk $13,1 \pm 3,3$ SD),

ulcerózní kolitida (UC) byla diagnostikována u 52 pacientů (40,6 %, 26 mužů, 26 žen, průměrný věk $13,4 \pm 4,1$ SD) a neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (IBDU) jen u 2 pacientů (1,6 %, 2 muži) (tab. 1). IBDU bylo původně stanoveno u 12 pacientů, avšak v průběhu sledování došlo k překlasifikování na jinou formu (CD či UC) a následnému doplnění k jednotlivým skupinám. Vzhledem k malému počtu nebyli pacienti s IBDU podrobeni statistické analýze.

Věkový průměr v době diagnózy IBD byl 13,2 roků

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY V PLZEŇSKÉM KRAJI

celkový relativní počet výskytů 0–19 let za obce



Obr. 1. Celkový relativní počet výskytů idiopatických střevních zánětů (IBD) v obcích Plzeňského kraje (PLK) u dětí do 19 let.

PŮVODNÍ PRÁCE

(SD 3,8), medián 14,1 roků (rozpětí 1,4-18,3). Incidence na 100 000 dětí/rok v PLK u dětí mladších 19 let byla 9,24 (CD 5,14; UC 4,03). V podskupině do 15 let věku byl věkový průměr 10,7 (SD 3,3) a medián 11,7 roků (rozpětí 1,4-15), incidence činila 7,28 (CD 4,37; UC 2,91).

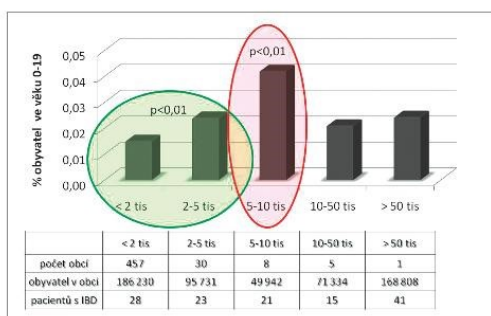
Při porovnání incidence IBD dětí do 19 let v závislosti na velikosti obce jsme zjistili, že obce do 5 tisíc obyvatel mají významně nižší incidence oproti větším městům (95% CI 0,38-0,88; $p < 0,01$). Naopak nejvyšší incidence dětských IBD mají obce o velikosti 5-10 tisíc obyvatel (95% CI 1,29-3,28; $p < 0,01$) (graf 1).

Při ověřování klinické hypotézy ohniskově zvýšené incidence IBD u dětí v okolí Stříbra (okres Tachov) jsme potvrdili signifikantně vyšší výskyt CD u žen v okrese Tachov (95% CI 1,4-7,01; $p < 0,01$), CD u mužů v okrese Plzeň-

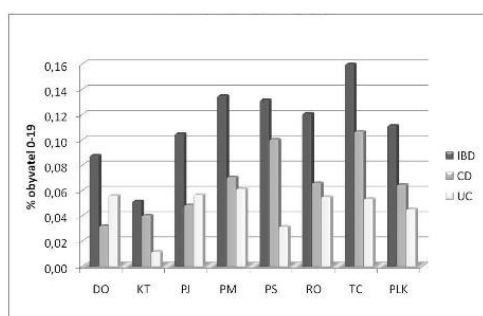
sever (95% CI 1,26-4,86; $p < 0,01$) a UC u mužů v okrese Plzeň-město (95% CI 1,13-5,25; $p < 0,05$). Naopak signifikantně nižší výskyt IBD (95% CI 0,21-0,81; $p < 0,01$) a UC (95% CI 0,05-0,88; $p < 0,05$) byl prokázán v okrese Klatovy (grafy 2, 3, 4, obr. 1).

DISKUSE

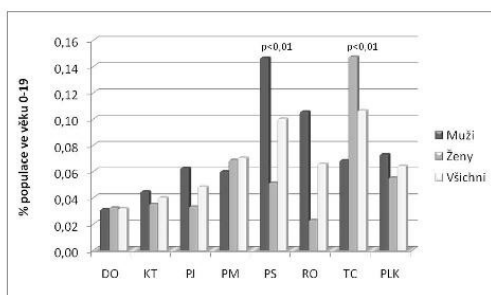
Soubor pacientů s IBD byl získán prospektivním sběrem dat o pacientech diagnostikovaných v gastroenterologické ambulanci Dětské kliniky FN Plzeň v časově vymezeném období v přesně definované geografické oblasti PLK. Metodika sběru dat je srovnatelná s obdobnými epidemiologickými studii [1]. Samozřejmě nemůžeme s jistotou tvrdit, že všichni pacienti s IBD v PLK byli diagnostikováni výhradně na našem praco-



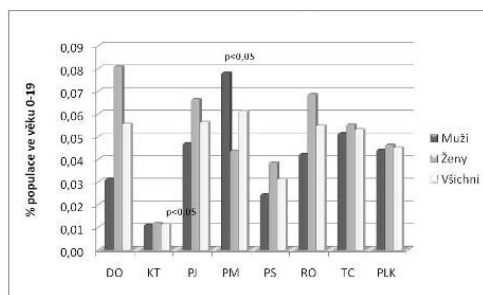
Graf 1. Výskyt idiopatických střevních zánětů (IBD) podle velikosti obce.



Graf 2. Výskyt idiopatických střevních zánětů (IBD) podle okresů Plzeňského kraje.



Graf 3. Výskyt Crohnovy choroby (CD) podle okresů a pohlaví.



Graf 4. Výskyt ulcerózní kolitidy (UC) podle okresů a pohlaví.

PŮVODNÍ PRÁCE

višti. Domníváme se však na základě našich praktických zkušeností, že počet takových pacientů s IBD diagnostikovaných na jiných pracovištích netvoří signifikantně významnou část a neovlivnil závěry naší studie.

Publikované pediatrické studie s problematikou epidemiologie IBD [8] pracují s různým věkovým rozpětím studované populace. Horní věkové hranice se nejčastěji pohybují mezi 14–19 roky. Vzhledem k aktuální dostupnosti statistických dat a předchozím studiím mapujícím incidenci v ČR [9] jsme se rozhodli pro dvě věkové skupiny: 0–19 let s dále vymezenou podskupinou 0–15 let.

V naší studii jsme stanovili incidenci IBD v pediatrické populaci PLK v období 2001–2011 (tab. 2). Naše studie dále prokázala signifikantně vyšší výskyt IBD ve městech o velikosti 5–10 tisíc obyvatel a významně nižší výskyt ve vesnicích a malých městech oproti sídlům s více než 5 tisíci obyvatel. Klinicky pozorovaný vyšší výskyt IBD v okrese Tachov se potvrdil u žen s CD. Překvapivým zjištěním byl signifikantně vyšší výskyt CD u mužů v okrese Plzeň-sever (graf 3) a UC u mužů v okrese Plzeň-město (graf 4). Na druhé straně nejnižší incidenci IBD byla zjištěna v okrese Klatovy, kde je zároveň nízká incidenci UC (graf 2).

Při porovnání s publikovanými daty z let 1990–2001 [9] došlo k dalšímu nárůstu incidence CD v naší dětské populaci. Medián věku v době diagnózy se posunul do nižších věkových skupin. Námi zjištěné výsledky incidence IBD a mediánu věku odpovídají celosvětovému trendu nárůstu IBD (a to zejména CD) a posunu diagnózy do mladších věkových skupin [1, 9, 10, 11]. Podrobnější srovnání je uvedeno souhrnně v tabulce 2.

Nízký počet pacientů s IBDU (1,6 %) je pravděpodobně dán poměrně dlouhým intervalem sledování, při kterém došlo k překlasifikování na jinou formu IBD. Původní počet pacientů odpovídá 9,4 %, což je v souladu se světovými daty, která uvádějí hodnoty kolem 10 % (Henderson et al. – 12 %) [11].

Příčiny vzniku IBD nejsou dosud plně známy, přestože je známa celá řada rizikových faktorů [12, 13]. Za jeden z možných důvodů nárůstu incidence IBD je považován západní styl života [14]. Teorie chladniček pracuje s hypotézou snížení bakteriální nálože v přijímané stravě a nárůstu možných patogenních kmenů (*Yersinia sp.*, *Listeria sp.*), které mohou přispívat k rozvoji IBD [15]. Hygienická teorie poukazuje na to, že sterilnější životní prostředí (nižší kontakt se zemědělskými či domácími zvířaty, pití pasterizovaného mléka, malé rodiny) koreluje s vyšší pravděpodobností rozvoje IBD [16, 17]. Tyto teorie odpovídají i našemu pozorování významně nižší incidence IBD v obcích do 5000 obyvatel, neboť ve vesnicích a malých městech je pravděpodobně kontakt se zvířaty a zemědělstvím vyšší než ve větších městech. O možných příčinách vyššího výskytu ve městech o velikosti 5–10 tisíc obyvatel se nemůžeme na základě našich výsledků vyjádřit a bude třeba další prospektivní studie.

Studie na dvojčatech ukazují, že genetické vlivy hrají v patogenezi IBD menší roli nežli vliv okolního prostředí [18], mají však vliv na fenotyp IBD. Signifikantně nižší výskyt IBD a UC v okrese Klatovy, kde velkou část území zaujímá Šumava, ukazuje na možný vliv životního prostředí. Kontrastně k této oblasti působí okres Plzeň-město, zatížený vysokými emisemi průmyslu a dopravy, kde byl prokázán signifikantně vyšší výskyt UC u mužů. Vlastní důvod zvýšeného výskytu CD u mužů v okrese Plzeň-sever a CD u žen v okrese Tachov však není zřejmý. Za úvahu stojí statistické údaje z okresu Tachov, kde je nejvyšší potratovost a nejnižší průměrný věk [6]. Můžeme spekulovat, zda je to dáno vyšším počtem mladých lidí či špatným životním prostředím, které by mohlo být příčinou kratšího dožívání a zvýšené potratovosti. K takovým tvrzením však nemáme dostatek dat, proto bude třeba dalších prospektivních studií, které se zaměří na přesnou identifikaci možných rizikových faktorů v dané oblasti.

PŮVODNÍ PRÁCE

Naše výsledky však ukazují, že životní prostředí a geografické odlišnosti hrají důležitou roli v patogenezi IBD. Na základě našich údajů doporučujeme podrobnou analýzu rizikových faktorů zevního prostředí v okresech Tachov a Plzeň-sever a vybrané faktory prospektivně sledovat ve vztahu ke geografické odlišnosti vzniku IBD.

ZÁVĚR

V naší studii jsme prospektivně analyzovali kohortu dětských pacientů s IBD v jasně vymezené geografické oblasti PLK. Informace získané o dětech a mladistvých s nově diagnostikovaným IBD v období 2001–2011 vykazují nárůst incidence oproti údajům z předchozích let 1990–2001. Dále jsme potvrdili posun diagnózy IBD do nižších věkových skupin. Tyto výsledky jsou v souladu s celosvětovým trendem výskytu IBD.

Klinické pozorování zvýšené incidence IBD v okrese Tachov se potvrdilo se statistickou významností u žen s CD. Překvapivé bylo zjištění vyššího výskytu CD mužů v okrese Plzeň-sever a UC mužů v okrese Plzeň-město.

Významně vyšší výskyt IBD byl prokázán ve městech o velikosti 5–10 tisíc obyvatel. Charakter studie nám však neumožnil identifikovat konkrétní rizikové faktory v sídlech dané velikosti.

Je třeba dále podrobněji analyzovat rizikové faktory zevního prostředí v daných okresech s významně vyšším výskytem IBD a vybrané faktory prospektivně sledovat ve vztahu ke vzniku IBD.

Poděkování:

Děkuji RNDr. Jakubu Lysákovi z Katedry aplikované geoinformatiky a kartografie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze za zpracování mapových podkladů a ing. Františku Šefrnovi za statistické zpracování výsledků.

Tato práce byla podporována výzkumným záměrem P36 PRVOUK.

LITERATURA

- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al.** Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423–439.
- Working IBD, Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (1): 1–7.
- van Assche G, Dignass A, Panes J, et al.** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4 (1): 7–27.
- Bronský J, et al.** Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *Čes-slov Pediat* 2012; 67 (Suppl 2).
- Český statistický úřad.** Databáze demografických údajů za obce ČR. http://www.czso.cz/cz/obce_d/index.htm.
- Český statistický úřad.** Statistická ročenka Plzeňského kraje 2011. <http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/krajp/321011-11-xp>.
- Český statistický úřad.** [http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/60003B195D/\\$File/32101111ch.pdf](http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/60003B195D/$File/32101111ch.pdf).
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al.** Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423–439.
- Pozler O, Malý J, Bónová O, et al.** Idiopatické střevní záněty u dětí a dospívajících v ČR v letech 1990–2001. *Čes-slov Pediat* 2004; 2: 63–69.
- Molodecky AN, Soon SI, Rabí MD, et al.** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142 (1): 46–54.
- Henderson P, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC, British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/Neonatal Nutrition Network.** The epidemiology and natural history of paediatric inflamma-

PŮVODNÍ PRÁCE

- tory bowel disease in a UK region: a prospective 14-year study. *Arch Dis Child* 2012; 97 (Suppl 1): A53–A54.
- 12. Geary RB, et al.** Population – based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (2): 325–333.
- 13. Hansen TS, et al.** Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011; 5 (6): 577–584.
- 14. Lakatos PL.** Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis* 2009; 27: 215–225.
- 15. Hugot JP, Albeti C, Berrebi D, et al.** Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003; 362: 2012–2015.
- 16. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al.** A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 993–1002.
- 17. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al.** Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case control study. *Pediatrics* 2007; 120: 354–361.
- 18. Binder V.** Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *DigDis* 1998; 16: 351–355.
- 19. Kolek A, Janout V, Tichy M, et al.** The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 362–363.
- 20. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, et al.** Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. *Digestion* 2009; 79: 121–129.
- 21. Ahmed M, Davies IH, Hood K, et al.** Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child* 2006; 91: 344–345.
- 22. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RFA, et al.** Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; 357: 1093–1094.
- 23. Sincic BM, Vucelic B, Persic M, et al.** Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 437–444.
- 24. Turunen P, Kolho K-L, Auvinen A, et al.** Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987–2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 677–683.
- 25. Ott C, Obermeier F, Thieler S, et al.** The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 917–923.
- 26. Grieci T, Butter A.** The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of southwestern Ontario. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 977–980.
- 27. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, et al.** A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from south-eastern Norway, 2005–07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 446–456.

Došlo: 21. 11. 2012

Přijato: 7. 4. 2013

MUDr. Jan Schwarz

Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: schwarzj@fnplzen.cz

Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease

Josef Sýkora, Renáta Pomahačová, Marcela Kreslová, Dominika Cvalínová, Přemysl Štych, Jan Schwarz

Josef Sýkora, Renáta Pomahačová, Marcela Kreslová, Dominika Cvalínová, Jan Schwarz, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Paediatrics, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Pilsen, Faculty Hospital, Pilsen 304 60, Czech Republic

Přemysl Štych, Department of Applied Geoinformatics and Cartography, Charles University in Prague, Faculty of Science, Prague 128 43, Czech Republic

ORCID number: Josef Sýkora (0000-0002-1256-4570); Renáta Pomahačová (0000-0002-7952-1364); Marcela Kreslová (0000-0001-7445-0942); Dominika Cvalínová (0000-0002-7246-8353); Přemysl Štych (0000-0002-9548-0777); Jan Schwarz (0000-0003-4214-8858).

Author contributions: Sýkora J and Schwarz J contributed equally to this work, and were responsible for the conception, the study design, the integrity of the data and the accuracy of the data analysis and performed the data acquisition; Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D and Štych P analyzed the data, drafted the manuscript and revised it critically for important intellectual content; Štych P performed and edited choropleth maps; Sýkora J and Schwarz J wrote the manuscript; all authors have seen and approved the version of manuscript to be submitted.

Supported by the "On Our Own Feet Movement - Přátelé stonožky" - Endowment Program; and Research Project Progress Q-39.

Conflict-of-interest statement: The authors have no conflicts of interest to disclose.

PRISMA 2009 Checklist statement: The authors have read the PRISMA 2009 Checklist, and the manuscript was prepared and revised according to the PRISMA 2009 Checklist.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and

the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Invited manuscript

Correspondence to: Jan Schwarz, MD, Assistant Professor, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Paediatrics, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Pilsen, Faculty Hospital, Alej Svobody 80, Pilsen 304 60, Czech Republic. schwarzj@fnplzen.cz
Telephone: +420-377-104330
Fax: +420-377-104693

Received: March 29, 2018

Peer-review started: March 29, 2018

First decision: May 9, 2018

Revised: June 1, 2018

Accepted: June 25, 2018

Article in press: June 25, 2018

Published online: July 7, 2018

Abstract

AIM

To perform a comprehensive review and provide an up-to-date synopsis of the incidence and trends of inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS

We systematically searched the MEDLINE (source PubMed), EMBASE and Cochrane Library databases in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (period: 1985-2018) to identify studies reporting population-based data on the incidence of pediatric-onset (< 19 years at diagnosis) IBD in full manuscripts. Two authors carried out screening and data extraction. Choropleth interactive maps and temporal trends were used to illustrate the international differences and incidences of and changes in IBD and subtypes.

RESULTS

In total, one hundred forty studies reporting data from 38 countries were considered in this review. The highest annual pediatric incidences of IBD were 23/100000 person-years in Europe, 15.2/100000 in North America, and 11.4/100000 in Asia/the Middle East and Oceania. The highest annual incidences of Crohn's disease (CD) were 13.9/100000 in North America and 12.3/100000 in Europe. The highest annual incidences of ulcerative colitis (UC) were 15.0/100000 in Europe and 10.6/100000 in North America. The highest annual incidences of IBD-unclassified (IBD-U) were 3.6/100000 in Europe and 2.1/100000 in North America. In the time-trend analyses, 67% of CD, 46% of UC and 11% of IBD-U studies reported an increasing incidence ($P < 0.05$). The risk of IBD is increasing among first-generation of migrant populations.

CONCLUSION

Globally, the incidence of IBD varies greatly by geographical areas. The steadily increasing incidence of pediatric IBD over time indicates its emergence as a global disease, suggesting that studies should investigate the environmental risk factors among pediatric cohorts.

Key words: Children; Incidence; Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Inflammatory bowel disease-unclassified

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is unclear in the pediatric literature. We comprehensively reviewed and critically evaluated population-based and national cohort studies investigating the incidence of IBD and its global trends. One hundred forty studies met the inclusion criteria. The incidence of pediatric-onset IBD has been steadily increasing over time in different geographical areas in both developed and developing regions worldwide, whereas those in the West may have reached a plateau. This indicates the emergence of an IBD epidemic; however, incidence data from developing regions are limited. Exploring the changes and increasing incidence of pediatric IBD may provide new insights into the potential etiology of IBD.

Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24(25): 2741-2763 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i25/2741.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741>

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses the

following three forms of idiopathic inflammation of the gut: ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD) and IBD-unclassified (IBD-U). The differentiation of IBD-U from CD and UC remains difficult; thus, the incidence of IBD-U must be explored. Approximately 25% of patients first present symptoms before the age of 18 years^[1], and the incidence in children over 10 years of age is clearly increasing^[2]. The incidence of IBD in industrialized countries is higher than that in developing countries; however, overwhelming data suggest that its prevalence is increasing worldwide in both adult^[3] and pediatric populations^[4] and that its distribution is uneven among regions^[5]. Many explanations have been proposed, but the hypothesis that exposure to environmental and genetic factors is a fundamental contributor to the development of IBD has been challenged by several new observations^[6-10]. Whether the etiology of pediatric-onset IBD differs from that of adult-onset IBD remains unknown^[11]. Thus, there is a great need to summarize global information regarding the pediatric IBD incidence and disease burden in different settings and perform subsequent analyses of the underlying factors.

The aim of this review is to delineate the incidence of pediatric IBD (defined as onset at an age < 19 years) and summarize the latest incidence trends based on a comprehensive review of credible studies.

MATERIALS AND METHODS

Search and study selection

We conducted a systematic literature search according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)^[12]. Articles were identified using computer-stored databases and manual search. A search of English and non-English language journals in the MEDLINE (source PubMed), EMBASE via OvidSP, and Cochrane Library databases was conducted to identify original studies investigating IBD incidence published between January 1, 1985 and March 2018. Suitable papers were subsequently catalogued. The Cochrane library was reviewed. We searched for the following strings according to the MeSH headings: "pediatric"[MeSH Terms] and "inflammatory bowel disease"[All Fields] or "Crohn's disease"[All Fields] or "ulcerative colitis"[All Fields] or "inflammatory bowel disease unclassified"[All Fields] or "indeterminate colitis"[All Fields] and "incidence"[All Fields] or "children"[MeSH terms] or "adolescents"[MeSH terms] and "population-based studies"[All Fields] or "national registries"[All Fields] or "health administrative database"[All Fields] and "individual country names"[MeSH terms]. The detailed search strategy is shown in Figure 1.

Data extraction

The data extraction was performed independently by two researchers (Schwarz J and Sýkora J) using set criteria to analyze the title and abstract and extract all relevant study-specific data required for the analysis.

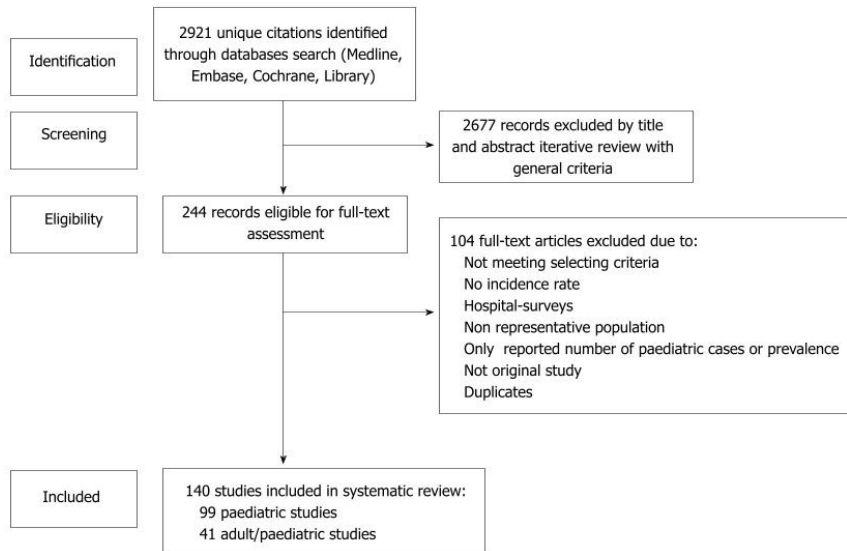


Figure 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flowchart diagram for study selection.

This strategy was performed iteratively until no more relevant publications were found. During the full-text screening stage, we analyzed papers for inclusion suitability and adequate information regarding the incidence of IBD or calculation of incidence, and a final decision was made about inclusion/exclusion. In addition, the references in the relevant articles were checked by the first author. From each study, the data were extracted and sorted by the following variables: name of the study, leading author, journal, publication year, study period, type of study, age, study location, crude incidence rate and time trends. Double-extracted data were verified, when a disagreement occurred related to data extraction, this was resolved by consensus. Attempts were made to clarify missing data and any uncertainties or errors found in the studies by consulting with the corresponding authors. The rates were extrapolated from the figures if the articles reported data without specifying the numeric rates. The average incidence was calculated if the incidence rates were reported separately for females and males or by race/ethnicity. Reports focusing on immigrant/indigenous populations were analyzed separately based on the respective general population of the area. After the selection of appropriate articles extrapolating the incidence of IBD, a comprehensive review was performed. We only included original studies with a clear case ascertainment. A meta-analysis was not undertaken due to the variability in the included records; thus, a narrative review was conducted. The incidence was measured as the number of cases/100000 person-years, and the temporal evolution was examined to measure the effect of the calendar year on the incidence. All studies were organized by world and

regional distribution and subsequently analyzed based on the United Nations (UN) geoscheme devised by the UN Statistics Division^[13] regarding the assignment of countries or areas to specific groupings as follows: North America, Europe, Oceania, Asia, South America and Africa. We created interactive (choropleth) maps to visualize the resulting data worldwide and extrapolate the incidence at the country level. Choropleth maps depicting differences in the incidence rates by changes in color were employed. If data were reported for only a region within a country, the entire country was shown on the map.

Quality assessment of selected papers

The quality of the incidence studies was assessed by whether the diagnostic criteria were clearly defined or recognized criteria (Lennard-Jones, Copenhagen criteria) were implemented^[14]. The Critical Appraisal Skills Programme was used to appraise the principles of the studies based on the specific methodological designs of the included studies^[15]. We extrapolated the incidence at the country level and summarized the incidence rates by jurisdiction in each study. The quality characteristics of each paper are summarized in Table 1. The assessment of the studies yielded either an A or B quality ranking based on the representativeness of the cases. A representative study population was a prerequisite for a study to be included in this systematic review (A). Studies that included populations that were not sampled across the entire country or had a smaller population size were given a B quality ranking. Because all papers were considered to contribute to the determination of the incidence and differences in incidence estimates, we included all studies without a

Table 1 Summary of included pediatric-onset inflammatory bowel disease incidence studies stratified by continent and geographical areas

Country/Region/Province	Age (yr)	Study period	IBD incidence	CD incidence	UC incidence	IBDU incidence	Setting	Year of publication	First author /reference	Representativeness of the case
Western and North Europe										
Austria/Styria	< 18	1997-2007		6.7 a	4.8a		R	2013	Petritsch W <i>et al</i> ^[122]	B
Denmark/Eastern	< 15	1998-2000	4.3.	2.3.	1.8.	0.2	R	2002	Urne <i>et al</i> ^[108]	B
Denmark	< 17	1995-2013		9.7a	6.7a		P	2016	Larsen <i>et al</i> ^[109]	A
Denmark/Eastern	< 15	1998-2009	6.4a	3.2a,b	3.1a,b	0.2a	R	2011	Jakobsen <i>et al</i> ^[110]	B
Denmark	< 15	1995-2012		3.1a	2.7a		P	2014	Norgard <i>et al</i> ^[111]	A
Denmark/Eastern	< 15	1998-2000	4.3a	2.3a	1.8a	0.2a	P	2008	Jakobsen <i>et al</i> ^[33]	B
		2002-2004	6.1	3.1	2.7	0.3				
Denmark	< 15	1980-2013		2.4a	3.3a		P	2017	Lophaven <i>et al</i> ^[103]	A
Denmark/Copenhagen County	< 19	1962-1987			8.6-13.3a		P	1991	Langholz <i>et al</i> ^[106]	B
Denmark/Copenhagen County	< 14	1962-1987	2.2a	0.2a	2.0a		P	1997	Langholz <i>et al</i> ^[105]	B
Denmark/Copenhagen County	< 14	1962-1987			0.2		R	1992	Munkholm <i>et al</i> ^[62]	B
Denmark/Copenhagen County	< 15	1962-1987		0.2-3.1a	2 - 1.6a		P	2009	Jakobsen <i>et al</i> ^[34]	B
Denmark	< 15	1981-1992		0.8a	2.5a		P	1997	Fonager <i>et al</i> ^[107]	A
Denmark/Northern	< 14	1978-2002		1.5	2.7		P	2006	Jacobsen <i>et al</i> ^[104]	B
Denmark/Copenhagen County	< 17	2003-2005		4.4	5.5		P	2006	Vind <i>et al</i> ^[102]	B
Finland	< 18	1987-2003	5a	2a	4a		P	2011	Lehtinen <i>et al</i> ^[65]	A
		2003	15	5	9.1					
Finland	< 17	1987-2003					P	2006	Turunen <i>et al</i> ^[64]	A
		1987	3.9a	1.7a	2.2a					
		2003	7	3.6	4.8	1				
Finland	< 17	1986-1992		1.0a			R	1998	Pebody <i>et al</i> ^[98]	A
Finland	< 18	1987-2003	6.5	2.1	4.1		P	2016	Lehtinen <i>et al</i> ^[89]	A
Finland	< 19	1987-2014	7-23a	6-8a	10-15a		R	2017	Virta <i>et al</i> ^[66]	A
	< 16	2011-2014	13		8					
France	< 17	1988-2011	3.1-6.3a				P	2016	Bequet <i>et al</i> ^[126]	A
France/Northern	< 17	1998-1999	3.1a	2.3a	0.8a	0.12a	P	2005	Auvin <i>et al</i> ^[43]	B
France/Northern	< 17	1988-2011	4.4a	3.2a	1.1a	0.1a	P	2017	Ghione <i>et al</i> ^[131]	B
France/Brittany	< 17	1994-1997	2.5	1.6	0.57		P	2000	Tourtelier <i>et al</i> ^[131]	B
France/Northern	< 19	1988-2007		3.4-5.9a			P	2011	Chouraki <i>et al</i> ^[32]	B
France/Northern	< 17	1988-2002		2.6			P	2008	Vernier-Massouille <i>et al</i> ^[127]	B
France/Northern	< 19	1988-2008		6.5-12.9a			P	2013	Gower-Rousseau <i>et al</i> ^[125]	B
France/Corsica	< 19	2002-2003		12.3	6.2		P	2007	Abakar-Mahamat <i>et al</i> ^[128]	B
France/Nord-Pas-de-Calais	< 17	1988-1989	3.1	2.1	0.5		P	1991	Gottrand <i>et al</i> ^[130]	B
The Farose Islands	< 19	1960-2014	9.0 ² a	2.5 ² a	5 ² a	1.5 ² a	P,R	2016	Hammer <i>et al</i> ^[139]	A
Iceland	< 16	1950-2010					P,R	2013	Agnarsson <i>et al</i> ^[29]	A
		1951-1960	1.2	0.2	1.1					
		1961-1970	0.9	0.1	0.7					
		1971-1980	0.9	0.1	0.7					
		1981-1990	2.5a	1.2a	1.2a	0.1a				
		1991-2000/2001-2010	5.6/5.0	2.5/2.3	2.5/2.3	0.3/0.3				
Iceland	< 19	1990-1994		4.5	5		P	2000	Bjornsson <i>et al</i> ^[112]	A

Sýkora J *et al.* Pediatric IBD incidence around the world

Ireland	< 16	2000-2010	2.5-5.6a	2.3a	1.1a		R	2012	Hope <i>et al</i> ^[120]	A
Ireland	< 10	2000-2014	0.8-3.3a				P,R	2017	Coughlan <i>et al</i> ^[121]	A
The Netherlands	< 18	1999-2001	5.2	2.1	1.6	3.6	P	2004	van der Zaag-Loonen <i>et al</i> ^[124]	A
Germany/ Southern	< 15	2004-2006	4.0a	2.4a	1.1a		P	2008	Ott <i>et al</i> ^[123]	B
Norway/ Southeastern	< 16	1990-1994	4.2	2	2.1		P	2002	Bentsen <i>et al</i> ^[85]	B
Norway/ Southeastern	< 14	1990-1993			1.3		P	1996	Moum <i>et al</i> ^[95]	B
Norway/ Southeastern	< 16	1990-1993	4.7	2.7	2		P	2004	Stordal <i>et al</i> ^[93]	B
Norway/ Southeastern	< 18	2005-2007	10.9b	6.8b	3.6b	0.6	P	2009	Perminow <i>et al</i> ^[92]	B
Norway/ Southeastern	< 16	1993-2004	5.6-5.7a	2.0-3.6a	3.7-2.1a		P,R	2006	Perminow <i>et al</i> ^[60]	B
Norway/ Western	< 16	1984-1985	6.8	2.5	4.3	0	P	1989	Olafsdottir <i>et al</i> ^[97]	B
Norway/ Western	< 14	1984-1985		2.5			P	1988	Haug <i>et al</i> ^[163]	B
Norway/ Southeastern	< 14	1990	3	1.2	0.6		P	1995	Moum <i>et al</i> ^[94]	B
Norway/ Southeastern	< 14	1990-1993		0.94			P	1996	Moum <i>et al</i> ^[96]	B
Sweden/ Northern Stockholm	< 17	1990-1998	6.9a	3.8a	2.1a	1.1a	R	1999	Askling <i>et al</i> ^[99]	B
Sweden/ Northern Stockholm	< 15	1990-2001	7.4a	4.9a	2.2a	0.2a	P	2003	Hildebrand <i>et al</i> ^[59]	B
Sweden/ Southwestern	< 16	1983-1987	5.3	2.7	2.6	0.7	P	1994	Hildebrand <i>et al</i> ^[164]	B
Sweden/ Stockholm	< 15	2002-2007	12.8a,b	9.2a,b	2.8a,b		P	2013	Malmberg <i>et al</i> ^[36]	B
Sweden	< 15	1984-1995	4.6-7.0a	1.2-1.3a	1.4-3.2a	1.1a	P	2000	Lindberg <i>et al</i> ^[68]	A
Sweden	< 14	1963-1967		1.4 - 0.7a			R	1991	Lindberg <i>et al</i> ^[98]	A
		1983-1987		0.7						
Sweden/the Uppsala region	< 17	2005-2009	18.9		8.9		P	2013	Sjoberg <i>et al</i> ^[100]	B
Sweden/the Uppsala region	< 17	2005-2009		10			P	2014	Sjoberg <i>et al</i> ^[101]	B
Sweden/the Uppsala region	< 19	1965-1983					R	1991	Ekbom <i>et al</i> ^[56]	B
		1965-1970		5.9-5.0a	5.2-4.8a					
		1975-1983		4.8-3.2	3.9-2.7					
Sweden/Orebro	< 19	1963-1987			6		R	1992	Tysk <i>et al</i> ^[165]	B
Sweden/ Stockholm County	< 14	1955-1983		4.1			R	1997	Lapidus <i>et al</i> ^[85]	B
Sweden	< 15	1984-1985	4.8	1.7	1.7		P	1991	Hildebrand <i>et al</i> ^[166]	A
UK/ Scotland	< 16	2003-2008	7.8a	4.8a	2.1a	1.0a	P,R	2012	Henderson <i>et al</i> ^[2]	A
		1990-1995	4.5	2.9	1.6					
UK/Wessex Southern England	< 16	2002-2012/2013-2017						2014, 2018	Ashton <i>et al</i> ^[116,117]	B
		2002-2006	6.4a,b	3.8a,b	2.0a,b		P			
		2008-2012	9.4	5.9	2.6					
UK/Scotland	< 16	1981-1995	3.4	2.3a	1.2a		R	2004	Armitage <i>et al</i> ^[134]	A
UK/Wales	< 16	1996-2003	5.4	3.6	1.5		P	2006	Ahmed <i>et al</i> ^[30]	B
UK/Wales	< 16	1995-1997	2.6	1.4	0.8	0.5	P	2000	Hassan <i>et al</i> ^[118]	B
UK/Wales	< 16	1981-1995		2.5a	1.3a		R	2001	Armitage <i>et al</i> ^[35]	B
UK/ Northeastern Scotland	< 16	1980-1999								
		1980-1989		2.2	0.7		R	2002	Watson <i>et al</i> ^[115]	B
		1990-1999		4.4	1.5					
UK/Scotland	< 16	1968-1983		0.7-2.3a	1.9-1.6a		R	1989	Barton <i>et al</i> ^[61]	A
UK/Cardiff	< 16	1996-2005		2.7			R	2007	Gunesh <i>et al</i> ^[119]	B

Sykora J *et al.* Pediatric IBD incidence around the world

UK/ Leicestershire	< 10	1972-1989			0.3a,d		R	1992	Probert <i>et al</i> ^[27]	B
UK/Wales South Glamorgan	< 16	1983-1993		2.2a	0.7a		R	1996	Cosgrove <i>et al</i> ^[57]	B
		1983-1988		1.3	0.7					
		1989-1993		3.1	0.7					
UK/British Isles and Ireland	< 16	1998-1999	5.3a,d	3.1a,d	1.4a,d	0.6d	P	2001	Sawczenko <i>et al</i> ^[16]	A
UK/Scotland	< 19	1990-1992		2.9a			R	1999	Armitage <i>et al</i> ^[113]	A
UK/East London Northern America	< 20	1997-2001		2.3-7.3a,d	2.4-8.1a,d		R	2004	Tsironi <i>et al</i> ^[17]	
Canada/ Manitoba	< 17	1978-2007	6.9a	1.2-4.7a	0.5-1.6a		P	2014	El-Matary <i>et</i> ^[99]	B
Canada/ Metropolitan Toronto	< 17	1991-1996		3.7	2.7		R	2004	Griffiths ^[82]	B
Canada/ 5 Provinces	< 16	1999-2010	9.7a	6.5a	2.4a		R	2017	Benchimol <i>et al</i> ^[31]	A
Alberta			9.7	5.9	2.7					
Manitoba			7.2	4.2	2.8					
Nova Scotia			15.2	9.3	4.2					
Ontario			9.3	5.5	3.2					
Quebec			10.3	8.8	1					
Canada/ Suothwestern Ontario	< 17	1997-2006	13.3a	4.9a	8.1a	0.3a	R	2009	Grieci <i>et al</i> ^[81]	B
		1997-2001	14.3	3.5	10.6	0.2				
		2002-2006	12.4	6	6	0.4				
Canada/Ontario	< 18	1994-2005					P	2009	Benchimol <i>et al</i> ^[54]	B
		1994	9.5a	6.2a	4.4a					
		2005	11.4	7	4.8					
Canada/Ontario	< 19	1999-2008					P	2014	Benchimol <i>et al</i> ^[64]	B
		0-9	2.9a	1.3a	1.3a	0.3				
		10-19	21.5	12.8	7.6	1.1				
Canada/British Columbia	< 16	1985-2005	5.2d	3.7d	1.0d	0.5d	R	2007	Pinsk <i>et al</i> ^[18]	B
			15.2	6.4	6.7	2.1				
Canada/Ontario	< 18	1994-2009	9.4-13.2a	5.2-7.9a	3.9-4.1a		R	2014	Benchimol <i>et al</i> ^[64]	B
Canada/Eastern	< 20	1996-2009		14-11a ^c	4-6a ^c	0-1.5a ^c	P	2014	Leddin <i>et al</i> ^[83]	B
Canada/Quebec	< 19	2001-2008					R	2014	Bitton <i>et al</i> ^[78]	B
		0-9		2.0a	1.0a					
		10-19		20	4					
Canada/ 5 Provinces	< 19	1998-2000					P	2006	Bernstein <i>et al</i> ^[30]	A
Alberta				9.4a	4.1a					
British Columbia				5.4	3.2					
Manitoba				6.9	4.5					
Nova Scotia				12	5.7					
Saskatchewan				7.9	4.2					
Canada/Qubec	< 19	1993-2002		13.9			P	2009	Lowe <i>et al</i> ^[80]	B
U.S.A./Northern Carolina	< 17	1996-2006		2.2-4.3a,d	1.8-4.9a,d	0.5d	R	2010	Abramson <i>et al</i> ^[20]	B
U.S.A./Wisconsin	< 18	2000-2001	7.05d	4.6d	2.1d		P	2003	Kugathasan <i>et al</i> ^[21]	B
U.S.A./Wisconsin	< 18	2000-2007	9.5a,d	6.6a,d	2.4a,d	0.5a,d	P,R	2013	Adamiak <i>et al</i> ^[22]	B
U.S.A./Georgia	< 19	1986-1995		8.8a,d	5.3a,d		R	1998	Ogunbi <i>et al</i> ^[23]	B
U.S.A./Texas	< 17	1991-2002					R	2010	Malaty <i>et al</i> ^[52]	B
		1991-1996	1.1a	0.7a	0.3a	0.1a				
		1997-2002	2.4	1.3	0.5	0.7				
U.S.A./Olmstedt Minesota	< 19	1940-2000		3.4a	2.4a		R	2007	Loftus <i>et al</i> ^[58]	B
		1990-2000		4.8	3.2					
U.S.A./Olmstedt Minesota	< 14	1943-1982		0.75a			R	1988	Gollop <i>et al</i> ^[67]	B
U.S.A./Olmstedt Minesota	< 19	1940-1993		2.5a			R	1998	Loftus <i>et al</i> ^[56]	B

Sýkora J *et al.* Pediatric IBD incidence around the world

U.S.A./Northern California	< 18	1996-2002	3	2.9		R	2008	Herrinton <i>et al</i> ^[176]	B	
U.S.A./Olmstedt Minnesota	< 19	1940-1993		1.8		R	2000	Loftus <i>et al</i> ^[168]	B	
U.S.A./Rhode Island	< 19	2008-2010				P	2016	Shapiro <i>et al</i> ^[177]	B	
	0-9		4.5a	1.1a	0.0a					
	10-19		20.6	8.6	0.7					
Latin America										
Argentina/Provinces	< 18	2012-2013								
Argentina			0.4			P	2017	Vincentin <i>et al</i> ^[87]	A	
Buenos Aires			0.3							
CABA			2.4							
Chaco			0.3							
Cordoba			0.3							
Corrientes			0.6							
Entre Rios			0.8							
Mendoza			0.2							
Misiones			0.9							
San Juan			1							
Tucana			0.2							
Africa										
Libya/Eastern/Benghazi	< 15	1997-2006				R	2009	Ahmaidia <i>et al</i> ^[146]	B	
		1997	0.0a							
		2000	0.2							
		2006	0.9							
Asia /Middle East										
Saudi Arabia	< 14	2003-2012	0.5	0.3	0.2	R	2014	El Mouzan <i>et al</i> ^[149]	A	
Saudi Arabia/Riyadh	< 18	1993-2002	0.5			R	2006	El Mouzan <i>et al</i> ^[150]	B	
Kuwait	< 15	1998-2008	2.2	1.5	0.6	0.03	R	2011	Al-Quabandi ^[151]	A
Israel/Tel Aviv	< 19	1970-1980			1		P	1989	Grossman <i>et al</i> ^[148]	B
Israel/Southeastern	< 19	1968-1992		3.6			R	1994	Odes <i>et al</i> ^[147]	B
the Kingdom of Bahrain	< 19	1990-2015		3.7a			P,R	2017	Zayyani <i>et al</i> ^[152]	A
		1990-1995		1.8						
		2010-2015		7.6						
Taiwan	< 18	1979-2000					R	2004	Tsai <i>et al</i> ^[154]	A
		1979-1995		0.9a	0.9a					
		1996-2000		2.6	1					
Singapore	< 18	1996-2009					R	2013	Chu <i>et al</i> ^[155]	A
		2000	2.2a							
		2008	11.4							
Taiwan	< 19	2000-2010					R	2015	Chia Jung Kuo <i>et al</i> ^[169]	A
	0-9			0.1a	0.1a					
	10-19			0.2	0.2					
Korea/South	< 19	2011-2014					P	2017	Jung <i>et al</i> ^[157]	B
	10-14			1.6 ²	2.0 ²					
	15-19			8.2 ²	4.8 ²					
China/Shanghai	< 18	2000-2010	5.5a	2.9a	2.5a		R	2013	Wang <i>et al</i> ^[153]	B
Korea/Seoul	< 19	1986-1997					R	2000	Yang <i>et al</i> ^[156]	B
	0-9	1986-1995/1995-1997			0-0.2					
Australasia	10-19	1986-1995/1995-1997			0.2-0.9					
Australia/Randwick	< 16	1987-2011	33.1-4.3d				R	2014	Naidoo <i>et al</i> ^[124]	B
Australia/Victoria	< 16	1971-2001		0.1-2.0a			R	2003	Phavichitr <i>et al</i> ^[158]	B
Australia/Victoria	< 16	1983-1998		2.0a			R	2009	Ponsonby <i>et al</i> ^[37]	B
Australia/Victoria	< 16	1950-2009			0.4-1.6a		R	2013	Schildkraut <i>et al</i> ^[159]	B

Sýkora J *et al.* Pediatric IBD incidence around the world

New Zealand	< 16	2015	5.2	3.5	1	0.7	P	2017	Lopez <i>et al</i> ^[160]	A
New Zealand/ Canterbury	< 16	1996-2015	7.2a				P	2018	Lopez <i>et al</i> ^[161]	B
New Zealand Soustthern	< 15	2002-2003	2.9d	1.9d	0.5d		P	2008	Yap <i>et al</i> ^[26]	A
Europe										
Italy/Florence	< 15	1978-1992		1.9-3.4a	3.8-9.6a		R	1996	Trallori <i>et al</i> ^[136]	B
Italy/Lazio	< 19	2008-2009					R	2014	Domenicantonio <i>et al</i> ^[135]	B
	0-9			2.5	2					
	10-19			8.72	7.52					
Italy	< 18	1996-2003	0.9-1.4a				P	2008	Castro <i>et al</i> ^[63]	A
Italy/Lombardia	< 14	1990-1993		1.2	1.2			1996	Ranzi <i>et al</i> ^[134]	B
Spain	< 18	1996-2009	1.0-2.8a,b	0.5-1.7a,b	0.4-0.9a,b		R	2013	Martin de Carpi <i>et al</i> ^[42]	A
Spain/the Vigo area	< 15	2010	18.3	10.3	8.7	1.2	P	2015	Fernández <i>et al</i> ^[50]	B
Spain/Navarra	< 14	2001-2003	2.6	1.7	0.9	0.6	P	2008	Letamendia <i>et al</i> ^[137]	B
Spain	< 18	1985-1995	0.2a ¹				R	2014	Martin de Carpi <i>et al</i> ^[51]	A
Spain/Asturias	< 14	1993-2000	0.3	0.2	0.1		P,R	2004	Fernandez Gonzalez ^[70]	B
Spain/Northern	< 14	2000-2002		5.8	1.6		P	2004	Rodrigo <i>et al</i> ^[44]	B
Spain/Aragon	< 14	1992-1995	0.4a	0.3a			P	1999	Lopez Miguel <i>et al</i> ^[71]	B
Malta	< 15	1993-2005		1.3a	7.9a		R	2008	Cachia <i>et al</i> ^[138]	A
Central and Eastern Europe										
Croatia/ Primorsko- Goranska	< 18	2000-2004		8.7	0.9		P	2006	Sincic <i>et al</i> ^[47]	B
Czech Republic/ Moravia	< 16	1998-2001	2.2a	2.7a	1.8a	0.3a	R	2004	Kolek <i>et al</i> ^[140]	B
Czech Republic	< 15	1990-2001		0.3-1.3a			P,R	2006	Pozler <i>et al</i> ^[139]	A
Czech Republic/ West Bohemia	< 19	2000-2015	10.0a	6.2a	2.8a	1.0a	P	2017	Schwarz <i>et al</i> ^[45]	B
	< 15		7.3	4.6	2	0.7	P			
Hungary	< 16	2007-2009	7.5	4.7	2.3	0.5	P	2013	Muller <i>et al</i> ^[141]	A
Hungary/ Veszprem	< 19	1977-2011		0.0-7.2a	0.7-5.2a		P,R	2014	Lovasz <i>et al</i> ^[46]	B
Slovenia/ Northeastern	< 18	2002-2010	7.6	4.6	2.8		R	2014	Urlep <i>et al</i> ^[49]	B
		2002-2004	5.7	3.9	1.8					
		2008-2010	8.9	5	3.4					
Slovenia	< 18	2002-2010	7.6a,b	4.5a,b	2.9a,b	0.2a,b	R	2015	Urlep <i>et al</i> ^[48]	A
		2002-2004	5.8	3.6	2.2					
		2005-2007	8.6	5.1	3.2					
		2008-2010	8.4	4.9	3.2					
Slovenia/ Western	< 17	1994-2005	4.0a	2.4a	1.1a	0.5a	R	2009	Orel <i>et al</i> ^[143]	B
		1994-1999	3	2	0.8	0.3				
		2000-2005	5.1	2.9	1.6	0.69				
Yugoslavia/ Zagreb Croatia	< 14	1980-1989		1.76			P,R	1991	Vucelic <i>et al</i> ^[145]	B
Yugoslavia/ Zagreb Croatia	< 14	1980-1989			3.1		P,R	1991	Vucelic <i>et al</i> ^[144]	B
Poland	< 18	2002-2004	2.7	0.6	1.3	0.8	P	2009	Karolewska- Bochenek <i>et al</i> ^[67]	A
Hungary/ Western	< 18	1977-2008		7.5a	5.5a		P	2011	Lakatos <i>et al</i> ^[142]	B

¹An approximate incidence rate at the beginning of the 25-year period based on the estimative population between the demographic census of 1981 and 1991; ²The incidence rates were extrapolated from Figures. Incidence: Incidence rates per 100000 person-years; P: Prospective; R: Retrospective; P,R: Prospective/retrospective; a: Statistical significant for time trend analysis ($P < 0.05$); b: Study incorporated previously published cohort for comparison from the same geographical area the rest of pediatric population; c: The only one study under the age of 20 years d: Studies on race, ethnicity and migration compared to the rest of pediatric population. IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; IBD-U: Inflammatory bowel disease-unclassified.

Table 2 Summary of range in pediatric-onset inflammatory bowel disease incidence stratified by continent and geographical regions

Regions	IBD incidence	UC incidence	CD incidence	IBD-U incidence	Time period
Europe					
North/West	0.5-23	0.3-15	0.2-12.3	0.2-3.6	1951-2017
East	2.7-10.0	0.9-5.2	0.25-8.6	0.3-1	1997-2015
South	0.1-18.3	0.1-9.6	0.5-10.3	0.6-1.2	1978-2005
North America	1.1-15.2	0.5-10.6	0.7-13.9	0.2-2.1	1940-2010
Latin America	0.2-2.4	NR	NR	NR	2012-2013
Africa	0.0-0.9	NR	NR	NR	1997-2006
Asia/Middle East	0.5-11.4	0.2-3.9	0.3-3.7	0.1	1968-2012
Australasia	2.9-7.3	0.4-1	0.1-3.5	0.7	1971-2015

NR: Not reported; Incidence: Incidence rates per 100000 person-years; IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; IBD-U: Inflammatory bowel disease-unclassified.

quality assessment of each manuscript.

Summarization of data

Population-based or national/subnational cohort studies reporting incidence were included in the analysis of the temporal evolution of IBD. The inclusion criteria were as follows: (1) Population-based or national cohort/health care administrative database studies (a study was considered population-based if all residents within specific areas were included, and the study population was representative of the catchment area; studies were considered at the national level as stated in the report or if the study was multicenter involving multiple regions in a country, sub-national level if only a particular region was evaluated, or city level); (2) published full-text manuscripts; (3) studies defining pediatric patients as patients younger than 19 years of age; (4) studies describing patients in the entire age range; and (5) studies performed within the geographical regions outlined by the UN. The exclusion criteria were as follows: (1) Studies with a sample size < 5 patients; (2) studies that did not report original data (*e.g.*, review articles, meta-analyses, conference presentations, and guidelines); (3) studies that only demonstrated the incidence of adult-onset IBD (IBD onset after the age of 19 years); (4) studies reporting hospital surveys; (5) studies reporting only the number of pediatric cases (no incidence per population) and prevalence studies because our interest was disease incidence; (6) studies without defined study periods; and (7) duplicate studies reporting the same outcome in an identical cohort. To avoid selection bias due to cohort overlap, only the most recent study was included.

RESULTS

Study characteristics

In total, 140 papers were retrieved, and a significant proportion of the studies was conducted in European countries (96 in Europe, 23 in North America, and the remaining 21 in Latin America, Africa, Asia/Middle East and Oceania); overall, the studies reported the IBD incidence in 38 countries. Moreover, wide variability

in study design was observed. The upper age limit defining the pediatric population differed across the studies and ranged mostly between 15 and 19 years. The characteristics, distribution and detailed results of the 140 incidence studies, including references, are summarized in Table 1. As shown in Table 1, the ratio of CD to UC and IBD-U varied geographically. Of the included papers, 99 (71%) reported the IBD incidence in children, while the remaining 41 (29%) reported the rates of IBD in non-pediatric studies, but distinctions were made between adults and children in reporting the data. Of the 140 studies, the sample frame was prospective in 72 (51%) studies and retrospective in 57 (41%) studies. The data of the 11 (8%) studies were combined for this analysis.

Incidence of IBD

Broad variation was observed in the incidence rates, which ranged from 0.5 to 23/100000 for IBD, 0.1 to 13.9/100000 for CD, 0.3 to 15.0/100000 for UC, and 0.0 to 3.6/100000 for IBD-U. As shown in Table 2, the incidence of IBD greatly varied based on the geographical region. The regions with the highest IBD burden were Europe (0.2-23/100000) and North America (1.1-15.2/100000). The regions with the lowest reported IBD incidence were Oceania (2.9-7.2/100000), Asia (0.5-11.4/100000), Latin America (0.2-2.4/100000) and Africa (0.0-0.9/100000). The regions with the highest reported incidence of CD were North America (13.9/100000) and Europe (12.9/100000), while the highest rates of UC were 15.0/100000 in Europe and 10.6/100000 in North America. The highest incidence of IBD-U was 3.6/100000 in Europe and 2.1/100000 in North America. The current global status of the IBD incidence is shown in Figures 2-5.

Time trends in pediatric IBD

The incidence of IBD has been increasing worldwide. The time-trend analysis illustrated an increasing or stable incidence in North America, Europe and Oceania and an increasing incidence in newly industrialized countries in Asia, the Middle East and Africa. Of the 41 articles reporting the statistical significance ($P < 0.05$)

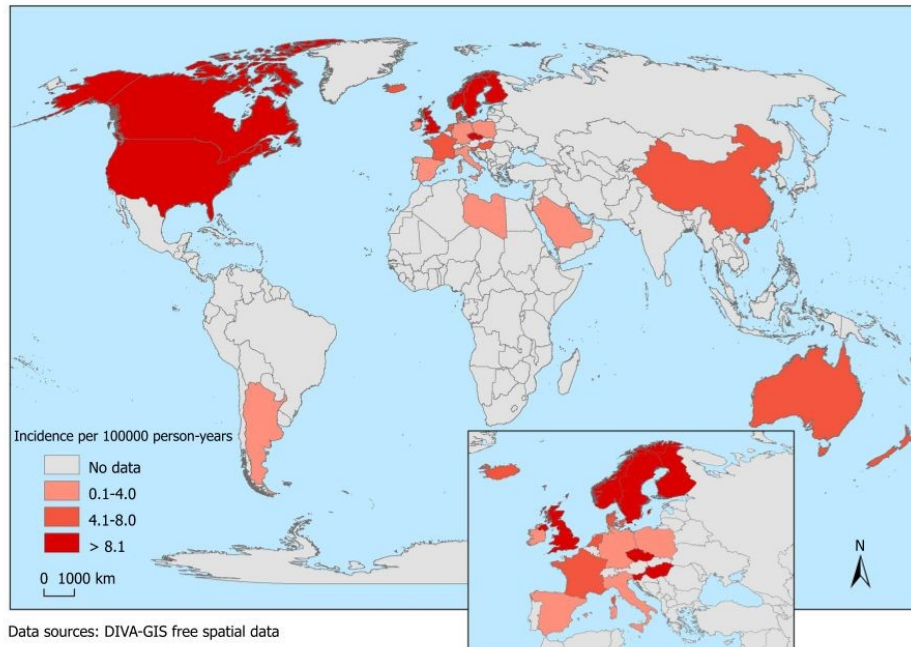


Figure 2 Worldwide pediatric inflammatory bowel disease incidence rates. Inflammatory bowel disease (IBD) choropleth map of global incidence of pediatric IBD divided into four colors representing unknown, low, indeterminate and high occurrence of disease. Grey reflects absence of data.

of a time-trend analysis of the overall IBD incidence, 30 (73%) studies reported an increasing incidence, 11 (27 %) studies reported no significant changes, and no studies reported a decreasing incidence. Of the 71 studies that calculated the CD incidence, 48 (67%) studies reported a significant increase, 2 (3%) studies reported a significant decrease, and 21 (30%) studies observed no significant changes. Of the 63 UC studies, 29 (46%) studies reported a significant increase, 29 (46 %) studies reported no significant changes, and 5 (8%) studies reported a significant decreasing trend. Of the 19 studies calculating the IBD-U incidence, 2 (11%) studies reported a significant increase, and 17 (89%) studies reported no significant change.

Description of incidence studies involving migrant and racial groups

Ten studies stratified according to migrant and race/ethnicity in South Asian (SA), Asian, African-American, Hispanic, Caucasian and Polynesian populations^[16-26]. The two studies performed in Canada described the SA pediatric population, and one study compared non-immigrants to SA immigrants^[18,25]. The three UK studies described the incidence in children with an Asian background^[16,17,27]. The four studies performed in the US investigated Hispanic, Asian, African-American and Caucasian populations^[20-22,28]. One study performed in New Zealand (NZ) described Polynesian children^[26], one study performed in Australia compared Middle

Eastern ethnicities^[24], one study described the Faroese Islands^[19], and the same authors described the risk of IBD in first-generation Faroese immigrants.

DISCUSSION

This rigorous and timely review has several important contributions. First, wide geographical and temporal variations were observed globally. Second, North America, Northern Europe and the UK have the highest incidence worldwide. The incidences of IBD in Southern and Eastern Europe and the Southern Hemisphere also appeared to be high, whereas the incidence was lower, but climbing, in Africa, South America, and Asia. Third, the incidence of IBD is substantially increasing in worldwide regions; however, data published during the previous two decades demonstrate the plateauing incidence of IBD in the Western world after a previously documented increase^[22,29-38], but incidence remains high. Currently, the incidence might be sharply increasing in Southern and Eastern Europe and in Oceania. IBD is emerging in other parts of the world (*i.e.*, certain parts of Asia/the Middle East, Africa) approaching the rates reported in westernized nations, but given the accelerating incidence found in many of these areas, the incidence is expected to increase. These trends clearly parallel those of the West that occurred along with the increasing development more than four decades ago indicating an emerging epidemic of IBD

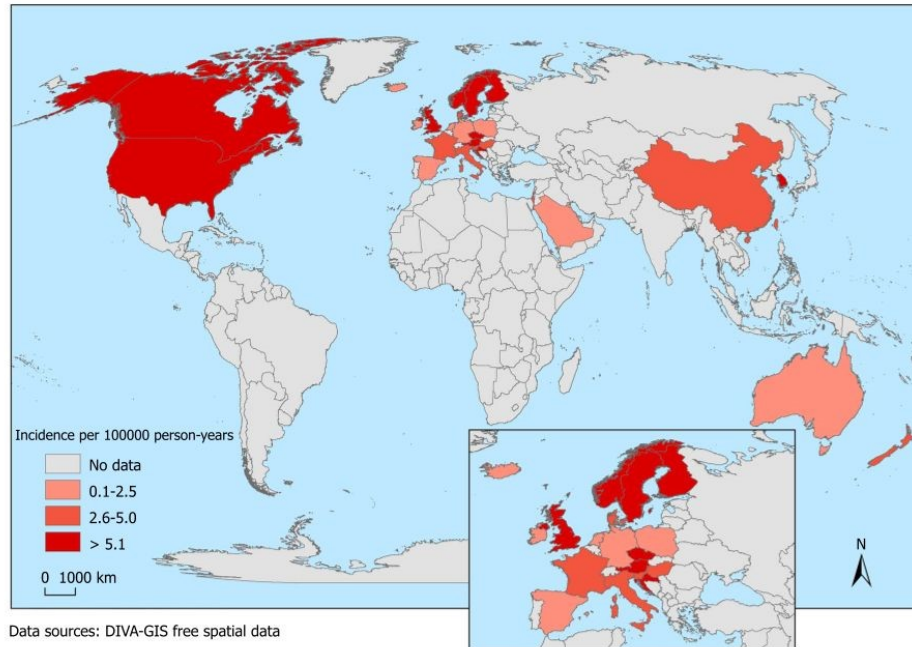


Figure 3 Worldwide pediatric Crohn's disease incidence rate. Crohn's disease choropleth map of global incidence of pediatric inflammatory bowel disease divided into four colors representing unknown, low, indeterminate and high occurrence of disease. Grey reflects absence of data.

worldwide. This gap is considerably less pronounced in 2018, and the narrowing differential gap may have important implications for the worldwide IBD sequelae. The incidence has increased in recent decades up to 23 for IBD in Finland, 13.9 for CD in Canada, 15 for UC in Finland, and 3.6/100000 for IBD-U in the Netherlands. Few studies using north-south/west-east gradients have demonstrated particularly high rates in the north^[39-42], except for northern France^[43] and Spain^[44]. Although our review did not specifically investigate disease incidence gradients, this phenomenon has been less prominent over the last three decades^[45-51].

The global incidence rates of IBD have risen during the 20th century but data obtained during the previous two decades are conflicting. The incidence of IBD has increased mainly due to pediatric CD^[42,51,52], whereas the incidence of UC has remained stable, although an inverse distribution of CD and UC has been reported^[2,4,20,31,32,38,53-57]. Since 1950, 60% of CD and 20% of UC pediatric studies have shown a significant increase in incidence^[4]. 75% of CD and 60% of UC studies show increasing incidence in adults^[55]. In our systematic review, since 1985, 67% of studies investigating CD, 46% of studies investigating UC, and 11 % of studies investigating IBD-U have reported significant increasing in incidence worldwide. Thus, the incidence rates might be increasing in virtually all regions worldwide. However, the increase in UC was more modest. We intriguingly suggest that the rising

incidence of UC may be attributable to the fact that in the emerging areas with a low incidence of IBD, UC has emerged first, followed by CD after a variable period^[58], similar to trends in earlier studies from the West^[4,56,59-63].

CD predominates over UC and IBD-U in areas with a high IBD incidence. Recent data indicate higher rates of pediatric CD than UC in Europe and North America, except in Scandinavia^[64-66], Northern California^[20], Southern^[63] and Eastern Europe^[67], where the incidence of UC exceeds that of CD. The reasons for these striking differences in the rates among the three subtypes of IBD remain uncertain^[28,68,69]. IBD-U is more frequently found in children than adults (children 12.7% vs adults 6.0%, $P < 0.0001$)^[70].

Considerable geographical diversity in IBD is observed. Moreover, several studies have reported different incidence rates within a country^[31,65], highlighting the role of the environment^[25]. Global data exploring the similarities and differences might call for future studies to extensively study genetic-environment interactions^[71] providing an opportunity to further identify the contributing factors in locations where IBD is emerging rapidly^[72]. Rates among ethnic/racial groups raise further questions^[7] regarding why the children of immigrants from the developing world have increased rates of IBD. For example, the incidences of IBD among immigrants of SA origin in Canada^[18,25], the UK^[16,27], and in immigrants of Middle-Eastern descent in Australia have been reported^[24]. In the state of

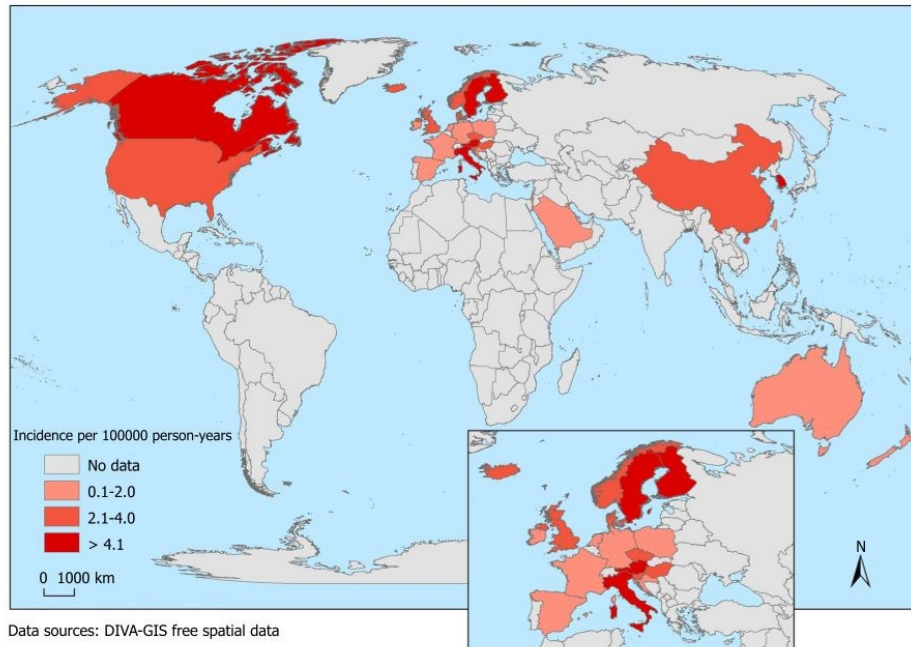


Figure 4 Worldwide pediatric ulcerative colitis incidence rate. Ulcerative colitis choropleth map of global incidence of pediatric inflammatory bowel disease divided into four colors representing unknown, low, indeterminate and high occurrence of disease. Grey reflects absence of data.

Georgia, the highest incidence of CD in African American children was reported^[23]. The key factor of migration influencing disease onset is likely exposure to a different environment than that in the country of origin^[7,73]. Additionally, indigenous populations in developed countries have a much lower IBD incidence^[74].

North America

The incidence of IBD in North America is among the highest in the world and is increasing^[4,20,22]. There are no national cohorts of pediatric IBD in the USA because the health system is not ideal for conducting population studies^[75]. In general, data have been obtained from single regions and must be extrapolated to other geographical regions of the United States. The incidence of IBD in the entire state of Wisconsin (2000-2007) was 9.5/100000^[22], which is similar to the incidence reported in Ontario, Canada^[54], but the incidence of both CD and UC has remained stable. Regarding the members of the Kaiser Permanente Northern California health plan (KPNC) (1996-2006), the data somewhat differed likely due to the different mix of races/ethnicities than that observed in other parts of the United States. The incidence of UC demonstrated a significant 2.7-fold increase, and CD remained stable^[20]. Hispanic and SA children had predominantly UC, suggesting the presence of possible etiological differences among ethnicities. Another study conducted in KPNC reported similar levels of IBD^[76], while the incidence in children

of African-American origin in Georgia was much higher (7.1/100000)^[23]. In a Texas cohort, an increasing incidence of IBD among children with evidence of more CD than UC and IBD-U from 1991 to 2002 has been reported. Caucasians had a higher IBD incidence rate than African-Americans or Hispanics, and African Americans had predominantly CD^[52]. Comparable values have been reported in Wisconsin. The mean incidence of CD was double that of UC. An equal IBD incidence was observed among all ethnic groups^[21]. In the Olmsted County population, the incidence was 4.8 for CD and 3.2/100000 for UC, and remained stable between 1990 and 2000^[36,58]. Data from Texas, Georgia, Wisconsin and from comparable studies in KPNC found rates similar to those in Olmsted County^[20,76]. However, the ratio of CD/UC cases was greater in Olmsted County, Atlanta and Wisconsin, compared to the greater incidence of UC in KPNC. These results may be attributable to the ethnic demographics of the respective populations. In contrast, a much higher rate was found in the state of Rhode Island^[77] compared with older cohorts from other parts of the U.S.^[21,23,36,52].

The incidence of IBD in Canada is among the highest reported to date as documented in previous single-province studies^[18,78-82] and large multi-province trials^[31,39,83]. The incidence in Ontario has steadily increased from 9.5 (in 1994) to 11.4/100000 (in 2005). However, the incidence of UC was stable^[54], and the incidence significantly increased from 9.4 to 13.2/100000

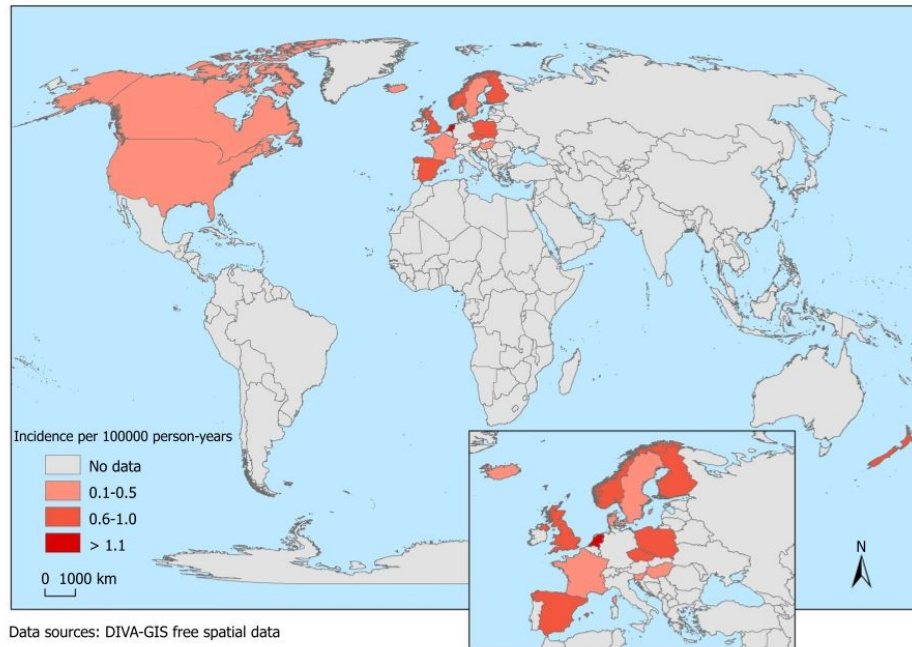


Figure 5 Worldwide pediatric inflammatory bowel disease-unclassified incidence rate. Inflammatory bowel disease-unclassified choropleth map of global incidence of pediatric inflammatory bowel disease divided into four colors representing unknown, low, indeterminate and high occurrence of disease. Grey reflects absence of data.

(1994-2009)^[84]. Although the incidence of IBD in Ontario decreased from 14.3 to 12.4/100000 in 1997-2006, the incidence of CD nearly doubled^[81], which is similar to another Canadian study^[39]. Among the best studies in the region, 3 studies determined the incidence of IBD in five provinces of Canada^[31,83,84]. The overall incidence was 9.7/100000, and CD was the predominant form of IBD similar to data from Nordic countries^[85]. The incidence of IBD was the lowest in Manitoba and the highest in Nova Scotia. The incidence of IBD remained stable after stratifying into CD and UC during the first decade of the twenty-first century, except for an increase in incidence among the youngest group. By extrapolating the results to the entire country, approximately 650 children are diagnosed with IBD yearly, affecting up to 2695 children (< 16 years) in 2008^[31]. Similarly, a study from Ontario observed the most rapid increase in children (< 10 years) between 1994 and 2008^[86]. Recent data from Canada suggest that the rate of incidence of pediatric IBD is plateauing, indicating a reversal after a long period of ongoing increase^[18,31,78,83].

Latin America

In Argentina, IBD remains uncommon according to a study conducted from 2012 to 2013^[87]. The total incidence was 0.4/100000 ranging from 0.2 to 2.4/100000. We could not find other data related to Argentinian children or children in other countries in Latin America for comparison.

Northern and Western Europe

The incidence rates reported in Scandinavia are among the highest rates published to date indicating higher rates of CD than UC and IBD-U but Finland is among the few countries that reportedly show a predominance of UC, whereas the incidence of CD has become relatively greater than that of UC in North America and the UK^[20,64,66]. The incidence of IBD has almost doubled between 1987 and 2003^[64] and tripled between 1987 and 2014, with a steeper increase in the incidence of UC compared to that of CD^[66]. The incidence of UC increased from 4 to 9/100000 and that of CD increased from 2 to 5/100000^[65,88-90] confirming a strongly increasing trend in Finland since the late 1980s. A Norwegian study covered the period of 1993-2004^[60]. The incidence of IBD did not change and a trend towards an increase in CD and reduction in UC was recorded, which is similar to the finding of the IBSEN study of 1990-1994^[91]. A subsequent study (2005-2007) performed in the same catchment area^[92] showed that the incidence of IBD was 10.6/100000 indicating a marked increase in the incidence of CD although incidence of UC has been stabilized in Southeastern Norway compared with the rates over the previous 15 years^[60,93-96]. Similarly, Canada had high a incidence of 9.7/100000^[31]. The incidence of CD between 1984 and 1985 was 2.5/100000, whereas the incidence of UC was 4.3/100000 with a lower incidence of UC in Western

Norway compared to that in Southeastern Norway^[97], which is similar to the results reported in a subsequent study in Southeastern Norway (1990-1994)^[85]. An increase in the incidence of CD was observed in Northern Stockholm (1990-2001), while the incidence of UC was stable, and a significant increase was observed in the overall incidence of IBD^[59]. In a follow-up paper (2002-2007), the incidence of IBD had plateaued. The incidence rate was 9.2 for CD and 2.8/100000 for UC^[38] and the incidence of UC significantly increased but not of CD. The incidence of IBD significantly increased between 2000 and 2007 compared to that reported in an earlier study conducted in the same region (1990-2001)^[38]. These rates are relatively higher than those reported in other studies on pediatric IBD, although the rates are similar to those reported in studies conducted in Canada^[54,81], Norway^[92], and Finland^[65]. Lindberg *et al.*^[68] suggested that the incidence of UC increased (from 1.4 to 3.2/100000), whereas that of CD and IBD-U remained stable (1984-1995), which is similar to the results of a study conducted from 1963-1987^[98]. The incidence of IBD, CD, UC and IBD-U was 6.9, 3.8, 2.1, and 1.1/100000, respectively, in Northern Stockholm (1990-1998). After more than a decade of a stable incidence of IBD in Scandinavia^[35], the incidence of CD significantly increased from 1990 to 1998, while the corresponding incidence of UC and IBD-U remained unchanged^[99]. As a part of the Swedish ICURE study (2005-2009), the incidence of pediatric IBD in Uppsala County, just north of Stockholm, was among the highest reported in Europe^[100,101]. In Denmark, the incidence of IBD has steadily increased from the 1960s until 2013^[102-104], except for in one study^[105]. An increase in IBD from the 1980s to 2013 was observed, but the incidence rates increased the most in patients (< 15 years) with CD^[103]. The incidence rate of UC increased from 1962 to 1987 in the county of Copenhagen^[106], and Fonager *et al.*^[107] discovered an increasing incidence of CD but a rather stable incidence of UC with a tendency towards decreasing from 1987 to 1992. Compared to earlier Danish investigations, the incidence of CD had increased nearly 15-fold, whereas the incidence of UC remained stable between 1962 and 2006^[34,102,108]. Another study observed an insignificant increase in the incidence of IBD between 1998 and 2004^[33], indicating that the previously observed increasing incidence might be levelling. A significant increase in the incidence of IBD was also reported in recent Danish nationwide comparisons from 1995 to 2013^[109-111]. The IBD incidence (< 19 years) has increased in isolated regions as the Faroe Islands (part of the Danish realm) (1960-2014)^[19] with the predominance of UC comparable to findings obtained in the Nordic countries^[64,66,105]. The incidence among Icelandic children is closest to that observed in Denmark^[34] and Sweden^[59] but lower than that observed in Norway^[54,92]. Between 1980 and 2010, a sharp increase in IBD incidence was observed, however, the incidence levelled from 2000 to 2010^[29,112] similar to

the findings in Denmark and Wisconsin^[22,34] but lower compared to other Northern countries.

Sawczenko *et al.*^[16] discovered an incidence of 5.3/100000 in the British Isles; CD was twice as common as UC, accounting for approximately 700 new cases/year in the UK and the Republic of Ireland. A greater proportion of SA children had UC than non-immigrants^[16]. In Scotland, incidence data spanning over 40 years showed a dramatic increase in IBD with a marginal decrease in the incidence of UC but an increasing incidence of CD from 1968 to 1983. In follow-up studies, the increase in CD continued between 1990 and 1992^[61,113]. In contrast, the incidence of CD continues to increase, and the incidence of UC is also apparently increasing from 1981 to 1995^[53]. Other Scottish studies showed an increase in the incidence of CD from 1981 to 1995 but no difference was observed in the incidence of UC^[16,114,115]. By comparing the periods 1990-1995 to 2003-2008, significant increases were observed in the incidence of IBD, CD and UC^[2]. Data obtained in Wessex, England reported an incidence of 9.37/100000 which significantly increased from 2002 to 2012^[116]. The most recent figures (2013-2017) were reported and compared to previously published Wessex data, demonstrating the most contemporary incidence and trend over 16 years^[117]. Similar findings have been observed among Welsh children^[57] and appears to have plateaued between 1995 and 1997^[118]. In 1995-2003, the overall incidence of IBD was 5.4/100000 and had reached a plateau^[30,118], but data obtained during 1996-2005 show that the incidence of CD is continuing to slowly increase in Cardiff^[119]. An increasing incidence of IBD in Irish children was observed between 1998 and 2014^[16,120,121], which is consistent with the global trends^[2,4]. Another study also confirms the continuous increase in the incidence of IBD, particularly UC^[121].

In Austria, the overall incidence of CD and UC have increased from 1997 to 2007^[122]. This finding is in contrast to Germany^[123] and the Netherlands^[124]. For example, a German study did not show any significant change in the IBD incidence^[123]. Worldwide, strikingly, the high proportion of IBD-U was observed in the Netherlands^[124] and the incidence of IBD cases is comparable with that reported in other European countries. In France, the incidence of CD significantly increased, while the incidence of UC remains unchanged from 1988 to 2011^[32,43,125-128]. The most remarkable observation (the EPIMAD Registry) has been a striking increase from 1988 to 2008 in the incidence of CD (< 19 years)^[125], and the rates also significantly rose from 1988 to 2011^[32,126,127]. Surprisingly, in Corsica, using the same registry (EPIMAD), the incidence of CD was close to that observed in other metropolitan French regions; however, the incidence of IBD for UC in Corsica is two-fold higher than that reported in other French regions^[128]. In Brittany, the incidence of IBD in childhood was similar to data obtained in Northern France and Nord-Pas-de-Calais^[129,130]. Between 1988 and 2011, a dramatic increase was observed in the incidence of both

UC and CD in French adolescents^[131]. Other than the Swiss IBD Cohort Study (SIBDCS)^[132] and the Belgian registry for pediatric CD (BELCRO)^[133], up-to-date data regarding the incidence and trends are lacking.

Southern Europe

A registry in Italy (1996-2003) showed a significant increase in the incidence of IBD from 0.89 to 1.39/100000 in all 3 pathologies^[63], which is comparable to the incidence in Lombardia (1990-1993)^[134]. Of note, Italy had a low incidence of IBD earlier, with an initial increase in UC exceeding CD and IBD-U, followed by an increase in the CD incidence, while the UC incidence was stable from 1998-2003^[63]. In contrast, the incidence of IBD in central Italy (1978-1992) was comparable to that in the Nordic countries^[135,136]. The incidence of IBD was shown to have significantly increased in Spain^[44,137]. The SPIRIT (1996-2009) and EXPERIENCE registries (1985-1995) contribute to the complete description of the changes in pediatric IBD in Spain. A three-fold collective increase in IBD (1996-2009) was observed, with another three-fold increase in CD and a two-fold increase in UC, while a lower proportion of IBD-U was described^[42]. According to the two latter studies extending the trends to a full 25-year period, these registries showed a sixteen-fold increase in Spain^[42,51]. Notably, the incidence of IBD (mainly CD) (18.3/100000) in the Vigo area was the highest compared to that in former Spanish pediatric cohorts^[50]. In Malta, UC showed an almost significant increasing trend, but no significant trend in CD was observed^[138].

Central and Eastern Europe

A sharp increase in the incidence of IBD is particularly noticeable in the Czech Republic, Hungary, Slovenia and Croatia, but not in Poland. The results of the 3 studies conducted in the Czech Republic are comparable to the West. Pozler *et al.*^[139] showed a five-fold increase in the incidence of CD. Kolek *et al.*^[140] published results from Moravia (the eastern part of the Czech Republic) showing increasing incidence of CD and UC between 1999 and 2001. The Czech Republic has among the highest rates of IBD worldwide as recently observed by our group (2000-2015)^[45] (10.0, 6.2, 2.8 and 1.0/100000 for IBD, CD, UC and IBD-U, respectively) and have been shown to be increasing in future projections^[45]. In neighboring Poland, UC incidence was higher than that of CD with significant regional differences, but the incidence was markedly lower than that observed in the West. Of note the incidence of IBD-U was surprisingly high^[67]. An increasing incidence of IBD has been reported in Hungary^[46,141,142] comparable to the rate of Slovenia from 1994 to 2010^[48,49,143]. One other publication^[47] reported much higher rates in Croatia (2000-2004) compared to previous reports^[144,145].

Africa

Expectedly, knowledge regarding the incidence of IBD

in the entire African pediatric population is limited, but the incidence of IBD increased from 0.0/100000 in 1997 to 0.2/100000 in 2002 and 0.9/100000 in 2006 in Libya^[146].

Asia/the Middle East

In Israel, the estimated incidence of CD and UC was 3.7 and 0.9/100000, respectively^[147,148], which are comparable, but at the lower end, with those in the West^[16,21]. 2 studies reported that the IBD incidence (0.5/100000) is lower than that in Western countries among children in Saudi Arabia from 1993 to 2012^[149,150]. A higher incidence was reported in Kuwait and Bahrain (states neighboring Saudi Arabia). In Kuwait, the incidence was more than triple that reported in neighboring Saudi Arabia^[151]. This finding provides an annual incidence of 2.16/100000 for IBD, whereas the incidence of CD is 1.53, UC is 0.6 and IBD-U is 0.03/100000. A remarkable finding reported in the Arabian Gulf region is the high incidence of CD in Bahrain^[152], which is comparable to Western areas. The lower incidence of IBD in Asia compared with that in Western countries is not universal, and the incidence in China is higher than that in other regions in Asia. This incidence is considered low compared to that in North America and the Nordic countries but not that low compared to the incidence in Scotland^[53,113,114] and France^[43] and is higher than that in Italy^[63]. In China, a multicenter audit of over a decade of experience with childhood IBD between 2000 and 2010 in Shanghai has shown a steadily increasing trend (< 14 years). The incidence of IBD in 2010 was 6.1/100000, which is 12-fold higher than the incidence in 2001^[153]. Recent data on Taiwan also demonstrated a substantial increase in the incidence of IBD, which is mainly attributable to CD, while the incidence of UC did not change significantly^[154]. Singapore also witnessed a remarkable increase from 2000-2008; the incidence rates were 5.2-fold greater than those assessed 9 years earlier (from 2.2 to 11.4/100000)^[155], which is similar to a report from Scandinavia^[66]. The incidence of IBD has been increasing in Korea recently^[156,157].

Australasia

Early studies conducted in Australia and NZ (collectively termed Australasia) mirror the incidence observed in the Northern Hemisphere^[54,65]. Two Victorian studies from the same area of Australia clearly show increasing rates of both CD and UC. The incidence of CD increased 10-fold over 30 years until 2001^[158]. Additionally, an eleven-fold increase was seen in UC with particular increases in the early 1990s, and the incidence has yet to plateau^[159]. Using the 1983-1998 population data, the incidence was estimated to be 2.01/100000 for CD among Victorian children with a documented increase^[37]. A study conducted in the Sydney area showed much higher rates of IBD in children of Middle-Eastern descent^[24]. In contrast, low rates of IBD were

observed in the following indigenous populations: Aborigines and Maori^[74]. Yap *et al.*^[26] calculated the incidence of IBD, CD and UC to be 2.9, 1.9 and 0.5/100000, respectively in NZ, which is at the lower end compared with the incidence in Europe. Recently, Lopez *et al.*^[160] provided important data pertaining to the incidence of pediatric IBD in NZ. The incidence of IBD, CD, UC and IBD-U in NZ in 2015 were 5.2, 3.5, 1.0 and 0.7/100000, respectively. A 4-fold increase was observed in the incidence of childhood IBD in the Canterbury Province of NZ between 1996 and 2015. The annual incidence rate was 7.18/100000 with the preponderance of CD over UC (8.4:1)^[160,161].

Limitations of the study

Limitations include heterogeneity in population characteristics among the different studies which were also conducted at different times. Most countries lack accurate estimates of the incidence of pediatric IBD. A direct inter-region comparison may be limited due to the use of different diagnostic criteria and geographic distribution^[25]. Also, study quality, case ascertainment, different database capture systems, and methodological problems demonstrated heterogeneity, emphasizing the importance of nationwide registries for retrieval of specific health data^[62] including a well-established referral system with uniform criteria^[40]. This recommendation underlines the need for uniform diagnostic guidelines for the accuracy of comparison among populations^[38,162]. Some studies observed crude incidence rates, while other studies reported age- and/or sex-adjusted rates. Some studies did not reflect the countries' true incidence, because selected areas of the country were sampled instead of the entire country. We should target large databases at the national/international levels providing a more comprehensive analysis^[41]. The other limitation rests with the retrospective design of a number of studies and a better categorisation of migrants. The differences in the various age brackets with great impact on incidence rate should be considered as studies involving a higher defined age limit had higher incidence figures^[92]. Despite these limitations, these considerations are unlikely to have had major effects on the reporting the changes in the incidence of IBD across time and geography.

Conclusion

The incidence of pediatric IBD (mainly CD) has recently dramatically increased emerging as a globally important changing pediatric disease. In a rapidly changing world, the dramatically increasing incidence of IBD has been observed in the Western world, Oceania and Eastern and Southern Europe, despite a stabilization of incidence rates in the West. The incidence appears to be rising both in newly industrialized and developing countries, and among first-generation of immigrants. Regarding IBD, knowledge of its etiology is limited, and awareness of the patterns of its global incidence could offer

new clues, but the complex interplay of genetic and environmental factors remains unclear. Investigations of IBD performed where it is rapidly emerging provide an opportunity to identify the contributing factors. Efforts at global co-ordination for more prospective, population-based studies in children should be encouraged.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is increasing globally. Multiple studies have reported the pediatric IBD incidence in individuals over the past few years. However, the global and regional IBD incidences in childhood and their trends over time are not well reported. The highest pediatric incidence is traditionally observed in industrialized countries in North America and Western Europe. The incidence of IBD is increasing in both developed and developing countries. The variations in the disease incidence may reflect differences in the distribution of various environmental triggers for the disease within specific areas. The changing incidence of pediatric IBD worldwide provides an opportunity to study disease etiology.

Research motivation

The incidence of IBD is increasing worldwide in both adults and children. Thus, epidemiological knowledge is essential for defining new etiological hypotheses and predictors of the development of IBD to better define how environmental factors might influence disease onset and to guide future studies. Furthermore, additional evidence has recently become available due to the publication of previous reviews, but many incidence rates have since changed. Consequently, currently, a window of opportunity exists for the completion of a new, rigorous pediatric systematic review.

Research objectives

The authors aimed to summarize up-to-date studies investigating the incidence of pediatric-onset IBD and track the changes over time based on a comprehensive search of credible published pediatric studies and current knowledge regarding pediatric IBD incidence.

Research methods

A systematic review was performed using Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. We searched electronic databases (MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library). Studies investigating the incidence and trends of pediatric IBD over time were eligible for inclusion. Interactive maps and temporal trends were used to illustrate the incidences of and changes in IBD.

Research results

One hundred forty studies met the inclusion criteria, demonstrating a substantial increase in the incidence of pediatric IBD and great geographic variations. The incidence of IBD remains the highest in the northern populations of Europe and America and has remained stable or even decreased. Rising rates of pediatric IBD were observed in previously low-incidence areas and much of the developing world, and among children of immigrants. The incidence rates of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) vary worldwide between 0.2/100000 and 13.9/100000 and between 0.1/100000 and 15/100000, respectively. In the time-trend analyses, 67% of CD and 46% of UC studies reported a significant increase.

Research conclusions

This study is among the most comprehensive studies to summarize the global IBD incidence. The IBD incidence is increasing or stable over time in both developed and developing regions of the world, indicating an emerging epidemic of the disease outside the Western world, whereas those in Northern Europe may have reached a plateau. The reasons contributing to these continued increases remain unclear. Whether genetic or environmental factors are the cause of these differences remains to be determined. Investigations of

IBD performed in locations where it is emerging rapidly provide an opportunity to further identify the causative factors within specific populations. Whether the incidence of IBD in children will continue to increase or remain static is unclear.

Research perspectives

Our data may serve as an essential resource for future studies and can be used to prioritize public health efforts in areas with the highest incidence. Knowing the increasing incidence of IBD and different geographic distribution may provide new insight into the etiology of pediatric IBD and direct future investigative studies. We must find ways to match genetic and environmental factors to pediatric IBD. An understanding of the early evolution of IBD is important and must be further investigated to unravel its etiology. This understanding is particularly important for preventing or curing the disease during the early stages. Attempts to perform studies with global coordination and additional prospective, population-based studies should be encouraged.

REFERENCES

- 1 **Abraham BP**, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; **46**: 581-589 [PMID: 22772738 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247c32f]
- 2 **Henderson P**, Rogers P, Gillett P, Wilson D. The epidemiology and natural history of paediatric inflammatory bowel disease in a UK region: a prospective 14-year study. *Arch Dis Child* 2012; **97**: A53.2-A54 [DOI: 10.1136/archdischild-2012-301885.130]
- 3 **Ng SC**, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; **390**: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]
- 4 **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**: 423-439 [PMID: 20564651 DOI: 10.1002/ibd.21349]
- 5 **da Silva BC**, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 9458-9467 [PMID: 25071340 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9458]
- 6 **Van Limbergen J**, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1114-1122 [PMID: 18725221 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.081]
- 7 **Misra R**, Faiz O, Munkholm P, Burisch J, Arebi N. Epidemiology of inflammatory bowel disease in racial and ethnic migrant groups. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 424-437 [PMID: 29391765 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.424]
- 8 **Girardelli M**, Basaldella F, Paolera SD, Vuch J, Tommasini A, Martelossi S, Crovella S, Bianco AM. Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease. *Gene* 2018; **645**: 18-29 [PMID: 29248579 DOI: 10.1016/j.gene.2017.12.029]
- 9 **Jakobsen C**, Cleynen I, Andersen PS, Vermeire S, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V. Genetic susceptibility and genotype-phenotype association in 588 Danish children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 678-685 [PMID: 24394805 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.12.010]
- 10 **Fang YH**, Luo YY, Yu JD, Lou JG, Chen J. Phenotypic and genotypic characterization of inflammatory bowel disease in children under six years of age in China. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 1035-1045 [PMID: 29531467 DOI: 10.3748/wjg.v24.i9.1035]
- 11 **von Allmen D**. Pediatric Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2018; **31**: 80-88 [PMID: 29487490 DOI: 10.1055/s-0037-1609022]
- 12 **Liberati A**, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000100 [PMID: 19621070 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100]
- 13 **United Nations**. Composition of macro Geographical (Continental) Regions, Geographical Sub-Regions, and Selected Economic and Other Groupings. Available from: URL: <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>
- 14 **Lennard-Jones JE**. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; **170**: 2-6; discussion 16-19 [PMID: 2617184 DOI: 10.3109/00365528909091339]
- 15 **Sanderson S**, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 2007; **36**: 666-676 [PMID: 17470488 DOI: 10.1093/ije/dym018]
- 16 **Sawczenko A**, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, Lynn R. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; **357**: 1093-1094 [PMID: 11297962 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04309-9]
- 17 **Tsironi E**, Feakins RM, Probert CS, Rampton DS, Phil D. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladesh in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 1749-1755 [PMID: 15330914 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30445.x]
- 18 **Pinsk V**, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1077-1083 [PMID: 17378907 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01124.x]
- 19 **Hammer T**, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyng E. The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *J Crohns Colitis* 2016; **10**: 934-942 [PMID: 26933031 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw050]
- 20 **Abramson O**, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey E, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Perry GS, Cannon R, Herrinton LJ. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; **157**: 233-239.e1 [PMID: 20400099 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.024]
- 21 **Kugathasan S**, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG; Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; **143**: 525-531 [PMID: 14571234 DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00444-X]
- 22 **Adamiak T**, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, Faubion W Jr, Park R, Heikenen J, Yaffe M, Rivera-Bennett MT, Wiedkamp M, Stephens M, Noel R, Nugent M, Nebel J, Simpson P, Kappelman MD, Kugathasan S. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1218-1223 [PMID: 23528339 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b13e]
- 23 **Ogunbi SO**, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold BD. Inflammatory bowel disease in African-American children living in Georgia. *J Pediatr* 1998; **133**: 103-107 [PMID: 9672520 DOI: 10.1016/S0022-3476(98)70187-8]
- 24 **Naidoo CM**, Leach ST, Day AS, Lemberg DA. Inflammatory bowel disease in children of middle eastern descent. *Int J Pediatr* 2014; **2014**: 906128 [PMID: 24987422 DOI: 10.1155/2014/906128]
- 25 **Benchimol EI**, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, Quach P, Manuel DG. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 553-563 [PMID: 25756238 DOI: 10.1038/ajg.2015.52]
- 26 **Yap J**, Wesley A, Mouat S, Chin S. Paediatric inflammatory bowel

- disease in New Zealand. *N Z Med J* 2008; **121**: 19-34 [PMID: 18841182]
- 27 **Probert CS**, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 1992; **33**: 687-693 [PMID: 1307684 DOI: 10.1136/gut.33.5.687]
- 28 **Malaty HM**, Mehta S, Abraham B, Garnett EA, Ferry GD. The natural course of inflammatory bowel disease-indeterminate from childhood to adulthood: within a 25 year period. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; **6**: 115-121 [PMID: 23901288 DOI: 10.2147/CEG.S44700]
- 29 **Agnarsson U**, Björnsson S, Jóhannsson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol* 2013; **48**: 1399-1404 [PMID: 24164345 DOI: 10.3109/00365521.2013.845799]
- 30 **Ahmed M**, Davies IH, Hood K, Jenkins HR. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child* 2006; **91**: 344-345 [PMID: 16551790 DOI: 10.1136/adc.2004.067413]
- 31 **Benchimol EI**, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, Vutocović M, El-Matary W, Nguyen GC, Griffiths AM, Mack DR, Jacobson K, Mojaverian N, Tanyingoh D, Cui Y, Nugent ZJ, Coulombe J, Targownik LE, Jones JL, Leddin D, Murthy SK, Kaplan GG. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 1120-1134 [PMID: 28417994 DOI: 10.1038/ajg.2017.97]
- 32 **Chouraki V**, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Labererne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 1133-1142 [PMID: 21488915 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x]
- 33 **Jakobsen C**, Wewer V, Urne F, Andersen J, Faerk J, Kramer I, Stagegaard B, Pilgaard B, Weile B, Paeerregaard A. Incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Danish children: Still rising or levelling out? *J Crohns Colitis* 2008; **2**: 152-157 [PMID: 21172205 DOI: 10.1016/j.crohns.2008.01.006]
- 34 **Jakobsen C**, Paeerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis—a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 1291-1301 [PMID: 19581873 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832a4ed6]
- 35 **Lapidus A**, Bernell O, Hellers G, Persson PG, Löfberg R. Incidence of Crohn's disease in Stockholm County 1955-1989. *Gut* 1997; **41**: 480-486 [PMID: 9391246 DOI: 10.1136/gut.41.4.480]
- 36 **Loftus EV Jr**, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; **114**: 1161-1168 [PMID: 9609752 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70421-4]
- 37 **Ponsonby AL**, Catto-Smith AG, Pezic A, Dupuis S, Halliday J, Cameron D, Morley R, Carlin J, Dwyer T. Association between early-life factors and risk of child-onset Crohn's disease among Victorian children born 1983-1998: a birth cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; **15**: 858-866 [PMID: 19107784 DOI: 10.1002/ibd.20842]
- 38 **Malmborg P**, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **57**: 29-34 [PMID: 23459320 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828f21b4]
- 39 **Bernstein CN**, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1559-1568 [PMID: 16863561 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x]
- 40 **Shivananda S**, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; **39**: 690-697 [PMID: 9014768 DOI: 10.1136/gut.39.5.690]
- 41 **Burisch J**. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J* 2014; **61**: B4778 [PMID: 24393595]
- 42 **Martín-de-Carpi J**, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 73-80 [PMID: 22535573 DOI: 10.1002/ibd.22980]
- 43 **Auvin S**, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; **41**: 49-55 [PMID: 15990630 DOI: 10.1097/01.MPG.0000162479.74277.86]
- 44 **Rodrigo L**, Riestra S, Niño P, Cadahía V, Tojo R, Fuentes D, Moreno M, González Ballina E, Fernández E. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; **96**: 296-305 [PMID: 15180441 DOI: 10.4321/S1130-01082004000500002]
- 45 **Schwarz J**, Sýkora J, Cvalinová D, Pomahačová R, Klečková J, Kryl M, Včelák P. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 4090-4101 [PMID: 28652662 DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.4090]
- 46 **Lovasz BD**, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Vegh Z, Veres G, Müller KE, Golovics PA, Kiss LS, Mandel MD, Lakatos PL. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis* 2014; **46**: 405-411 [PMID: 24495511 DOI: 10.1016/j.dld.2013.12.013]
- 47 **Sincić BM**, Vučelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, Mičović V, Stimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41**: 437-444 [PMID: 16635912 DOI: 10.1080/00365520500320094]
- 48 **Urlep D**, Blagus R, Orel R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 921730 [PMID: 26688822 DOI: 10.1155/2015/921730]
- 49 **Urlep D**, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **58**: 325-332 [PMID: 24135984 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000207]
- 50 **Fernández A**, Hernández V, Martínez-Ares D, Sanromán L, de Castro ML, Pineda JR, Carmona A, González-Portela C, Salgado C, Martínez-Cadilla J, Pereira S, García-Burriel JI, Vázquez S, Rodríguez-Prada I; EpiCom Group. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol* 2015; **38**: 534-540 [PMID: 25890448 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.03.001]
- 51 **Martín-de-Carpi J**, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, Navas-López VM; SPIRIT-IBD Working Group of SEGHNP (Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología Nutrición Pediátrica). The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 763-769 [PMID: 24462789 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.01.005]
- 52 **Malaty HM**, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **50**: 27-31 [PMID: 19934770 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b99baa]

- 53 **Armitage E**, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**: 1439-1447 [PMID: 11742192 DOI: 10.1097/00042737-200112000-00007]
- 54 **Benchimol EI**, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, Howard J, Guan J, To T. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009; **58**: 1490-1497 [PMID: 19651626 DOI: 10.1136/gut.2009.188383]
- 55 **Molodecky NA**, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; **142**: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 56 **Ekbom A**, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; **100**: 350-358 [PMID: 1985033 DOI: 10.1016/0016-5085(91)90202-V]
- 57 **Cosgrove M**, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 460-461 [PMID: 8669968 DOI: 10.1136/adc.74.5.460]
- 58 **Loftus CG**, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 254-261 [PMID: 17206702 DOI: 10.1002/ibd.20029]
- 59 **Hildebrand H**, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003; **52**: 1432-1434 [PMID: 12970135 DOI: 10.1136/gut.52.10.1432]
- 60 **Perminow G**, Frigessi A, Rydning A, Nakstad B, Vatn MH. Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41**: 1433-1439 [PMID: 17101574 DOI: 10.1080/00365520600789891]
- 61 **Barton JR**, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989; **30**: 618-622 [PMID: 2786488 DOI: 10.1136/gut.30.5.618]
- 62 **Munkholm P**, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; **27**: 609-614 [PMID: 1641589 DOI: 10.3109/0365529209000127]
- 63 **Castro M**, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, Barca S, Barera G, Bascietto F, Berni Canani R, Calacoci M, Campanozzi A, Castellucci G, Catassi C, Colombo M, Covoni MR, Cucchiara S, D'Altilia MR, De Angelis GL, De Virgili S, Di Ciommo V, Fontana M, Guariso G, Knafelz D, Lambertini A, Licciardi S, Lionetti P, Liotta L, Lombardi G, Maestri L, Martellosi S, Mastella G, Oderda G, Perini R, Pesce F, Ravelli A, Roggero P, Romano C, Rotolo N, Rutigliano V, Scotta S, Sferlazzas C, Staiano A, Ventura A, Zaniboni MG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 1246-1252 [PMID: 18521916 DOI: 10.1002/ibd.20470]
- 64 **Turunen P**, Kolho KL, Auvinen A, Iltaanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12**: 677-683 [PMID: 16917221 DOI: 10.1097/00054725-200608000-00002]
- 65 **Lehtinen P**, Ashorn M, Iltaanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, Auvinen A. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 1778-1783 [PMID: 21744433 DOI: 10.1002/ibd.21550]
- 66 **Virta LJ**, Saarinen MM, Kolho KL. Inflammatory Bowel Disease Incidence is on the Continuous Rise Among All Paediatric Patients Except for the Very Young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 150-156 [PMID: 27555642 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw148]
- 67 **Karolewska-Bochenek K**, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fyderek K, Czerwionka-Szaflarska M, Jarocka-Cyrta E. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion* 2009; **79**: 121-129 [PMID: 19321943 DOI: 10.1159/000209382]
- 68 **Lindberg E**, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; **30**: 259-264 [PMID: 10749408 DOI: 10.1097/00005176-200003000-00009]
- 69 **Mahdi B**, Mahdi BM. A Review Of Inflammatory Bowel Disease Unclassified --Indeterminate Colitis. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2012; **1**: 241-246
- 70 **Prenzel F**, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2009; **3**: 277-281 [PMID: 21172287 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.07.001]
- 71 **Legaki E**, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; **7**: 112-125 [PMID: 26855817 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.112]
- 72 **Kamm MA**. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2018; **390**: 2741-2742 [PMID: 29050647 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32669-7]
- 73 **M'Koma AE**. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2013; **6**: 33-47 [PMID: 24833941 DOI: 10.4137/CGast.S12731]
- 74 **Leach ST**, Day AS, Moore D, Lemberg DA. Low rate of inflammatory bowel disease in the Australian indigenous paediatric population. *J Paediatr Child Health* 2014; **50**: 328-329 [PMID: 24698068 DOI: 10.1111/jpc.12535]
- 75 **Gismera CS**, Aladrén BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 5491-5498 [PMID: 18810764 DOI: 10.3748/WJG.14.5491]
- 76 **Herrinton LJ**, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1998-2006 [PMID: 18796097 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01960.x]
- 77 **Shapiro JM**, Zoega H, Shah SA, Bright RM, Mallette M, Moniz H, Grabert SA, Bancroft B, Merrick M, Flowers NT, Samad Z, Lidofsky S, LeLeiko NS, Sands BE. Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Rhode Island: Report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 1456-1461 [PMID: 26926039 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000745]
- 78 **Bitton A**, Vutcovici M, Patenaude V, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec: recent trends. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20**: 1770-1776 [PMID: 25159452 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000162]
- 79 **El-Matary W**, Moroz SP, Bernstein CN. Inflammatory bowel disease in children of Manitoba: 30 years' experience of a tertiary center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **59**: 763-766 [PMID: 25111222 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000525]
- 80 **Lowe AM**, Roy PO, B-Poulin M, Michel P, Bitton A, St-Onge L, Brassard P. Epidemiology of Crohn's disease in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis* 2009; **15**: 429-435 [PMID: 18942744 DOI: 10.1002/ibd.20756]
- 81 **Grieci T**, Bütter A. The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of Southwestern Ontario. *J Pediatr Surg* 2009; **44**: 977-980 [PMID: 19433182 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.038]
- 82 **Griffiths AM**. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; **18**: 509-523 [PMID: 15157824 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.01.002]
- 83 **Leddin D**, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population

- database study. *BMC Gastroenterol* 2014; **14**: 140 [PMID: 25108544 DOI: 10.1186/1471-230X-14-140]
- 84 **Benchimol EI**, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, Mack DR. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20**: 1761-1769 [PMID: 25159453 DOI: 10.1097/MIB.000000000000103]
- 85 **Bentsen BS**, Moum B, Ekbom A. Incidence of inflammatory bowel disease in children in southeastern Norway: a prospective population-based study 1990-94. *Scand J Gastroenterol* 2002; **37**: 540-545 [PMID: 12059055 DOI: 10.1080/00365520252903080]
- 86 **Benchimol EI**, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, Quach P, Muise AM. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; **147**: 803-813.e7; quiz e14-e15 [PMID: 24951840 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.023]
- 87 **Vicentín R**, Wagener M, Pais AB, Contreras M, Orsi M. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population. *Arch Argent Pediatr* 2017; **115**: 533-540 [PMID: 29087106 DOI: 10.5546/aap.2017.eng.533]
- 88 **Pebody RG**, Paunio M, Ruutu P. Measles, measles vaccination, and Crohn's disease. Crohn's disease has not increased in Finland. *BMJ* 1998; **316**: 1745-1746 [PMID: 9652932 DOI: 10.1136/bmj.316.7146.1745]
- 89 **Lehtinen P**, Pasanen K, Kolho KL, Auvinen A. Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Finland: An Environmental Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **63**: 65-70 [PMID: 26636498 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001050]
- 90 **Jussila A**, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, Färkkilä MA. Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: a nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 555-561 [PMID: 21425214 DOI: 10.1002/ibd.21695]
- 91 **Solberg IC**, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I, IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 1430-1438 [PMID: 18054751 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.002]
- 92 **Perminow G**, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, Aamodt G, Schreiber S, Vatn MH, IBSEN-II Group. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 446-456 [PMID: 19117240 DOI: 10.1080/00365520802647434]
- 93 **Størdal K**, Jahnsen J, Bentsen BS, Moum B. Pediatric inflammatory bowel disease in southeastern Norway: a five-year follow-up study. *Digestion* 2004; **70**: 226-230 [PMID: 15627770 DOI: 10.1159/000082893]
- 94 **Moum B**, Vatn MH, Ekbom A, Fausa O, Aadland E, Lygren I, Sauar J, Schulz T. Incidence of inflammatory bowel disease in southeastern Norway: evaluation of methods after 1 year of registration. Southeastern Norway IBD Study Group of Gastroenterologists. *Digestion* 1995; **56**: 377-381 [PMID: 8549880 DOI: 10.1159/000201262]
- 95 **Moum B**, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 362-366 [PMID: 8726304 DOI: 10.3109/00365529609006411]
- 96 **Moum B**, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Stray N, Sauar J, Schulz T. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 355-361 [PMID: 8726303 DOI: 10.3109/00365529609006410]
- 97 **Olafsdóttir EJ**, Fluge G, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; **8**: 454-458 [PMID: 2723937 DOI: 10.1097/00005176-198905000-00006]
- 98 **Lindberg E**, Jörnerot G. The incidence of Crohn's disease is not decreasing in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1991; **26**: 495-500 [PMID: 1871542 DOI: 10.3109/00365529108998572]
- 99 **Askling J**, Grahnquist L, Ekbom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999; **354**: 1179 [PMID: 10513717 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02625-2]
- 100 **Sjöberg D**, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbom A, Rönnblom A. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 - results from the IBD cohort of the Uppsala Region (ICURE). *J Crohns Colitis* 2013; **7**: e351-e357 [PMID: 23491313 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.006]
- 101 **Sjöberg D**, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbom A, Rönnblom A. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 215-222 [PMID: 24035547 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.009]
- 102 **Vind I**, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1274-1282 [PMID: 16771949 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x]
- 103 **Lophaven SN**, Lyng E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 961-972 [PMID: 28229470 DOI: 10.1111/apt.13971]
- 104 **Jacobsen BA**, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puhø E, Nielsen GL, Sørensen HT. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**: 601-606 [PMID: 16702848 DOI: 10.1097/00042737-200606000-00005]
- 105 **Langholz E**, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**: 139-147 [PMID: 9051874 DOI: 10.3109/00365529709000184]
- 106 **Langholz E**, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; **26**: 1247-1256 [PMID: 1763295 DOI: 10.3109/00365529108998621]
- 107 **Fonager K**, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997; **26**: 1003-1008 [PMID: 9363521 DOI: 10.1093/ije/26.5.1003]
- 108 **Urne FU**, Paerregaard A. [Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998-2000]. *Ugeskr Laeger* 2002; **164**: 5810-5814 [PMID: 12523226]
- 109 **Larsen L**, Jensen MD, Larsen MD, Nielsen RG, Thorsgaard N, Vind I, Wildt S, Kjeldsen J. The Danish National Registry for Biological Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Epidemiol* 2016; **8**: 607-612 [PMID: 27822107 DOI: 10.2147/CLEP.S99478]
- 110 **Jakobsen C**, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J, Wewer V. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 2541-2550 [PMID: 21381152 DOI: 10.1002/ibd.21654]
- 111 **Nørgård BM**, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995-2011) and Crohn's disease (1995-2012) - based on nationwide Danish registry data. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 1274-1280 [PMID: 24675473 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.03.006]

- 112 **Björnsson S**, Jóhannsson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12**: 31-38 [PMID: 10656207 DOI: 10.1097/00042737-200012010-00007]
- 113 **Armitage E**, Drummond H, Ghosh S, Ferguson A. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland. *Lancet* 1999; **353**: 1496-1497 [PMID: 10232323 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)00333-5]
- 114 **Armitage EL**, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, Satsangi J. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004; **127**: 1051-1057 [PMID: 15480983 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.024]
- 115 **Watson AJ**, Johnston AT, Barker PM, Youngson GG, Bisset WM, Mahomed AA. The presentation and management of juvenile-onset chronic inflammatory bowel disease in Northeastern Scotland. *J Pediatr Surg* 2002; **37**: 83-86 [PMID: 11781993 DOI: 10.1053/jpsu.2002.29434]
- 116 **Ashton JJ**, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child* 2014; **99**: 659-664 [PMID: 24728445 DOI: 10.1136/archdischild-2013-305419]
- 117 **Ashton JJ**, Cullen M, Afzal NA, Coelho T, Batra A, Beattie RM. Is the incidence of paediatric inflammatory bowel disease still increasing? *Arch Dis Child* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29519945 DOI: 10.1136/archdischild-2018-315038]
- 118 **Hassan K**, Cowan FJ, Jenkins HR. The incidence of childhood inflammatory bowel disease in Wales. *Eur J Pediatr* 2000; **159**: 261-263 [PMID: 10789930 DOI: 10.1007/s004310050066]
- 119 **Gunesh S**, Thomas GA, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 211-219 [PMID: 18005244 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03576.x]
- 120 **Hope B**, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, O'Driscoll K, Quinn S, Hussey S, Bourke B. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012; **97**: 590-594 [PMID: 22550323 DOI: 10.1136/archdischild-2011-300651]
- 121 **Coughlan A**, Wylde R, Lafferty L, Quinn S, Broderick A, Bourke B, Hussey S; DOCHAS Study. A rising incidence and poorer male outcomes characterise early onset paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 1534-1541 [PMID: 28449214 DOI: 10.1111/apt.14070]
- 122 **Petritsch W**, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, Hauer AC, Weiglhofer U, Wenzl HH. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 58-69 [PMID: 22542057 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.03.012]
- 123 **Ott C**, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 917-923 [PMID: 18794607 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f97b33]
- 124 **van der Zaag-Loonen HJ**, Casparie M, Taminia JA, Escher JC, Pereira RR, Derckx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **38**: 302-307 [PMID: 15076631 DOI: 10.1097/00005176-200403000-00014]
- 125 **Gower-Rousseau C**, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, Turck D, Cortot A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013; **45**: 89-94 [PMID: 23107487 DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.005]
- 126 **Bequet E**, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, Ley D, Spycykerelle C, Coevoet H, Laberanne JE, Peyrin-Biroulet L, Savoye G, Turck D, Gower-Rousseau C; EPIMAD Group. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 519-526 [PMID: 28453757 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw194]
- 127 **Vernier-Massouille G**, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1106-1113 [PMID: 18692056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079]
- 128 **Abakar-Mahamat A**, Filippi J, Pradier C, Dozol A, Hébuterne X. Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; **31**: 1098-1103 [PMID: 18176365 DOI: 10.1016/S0399-8320(07)78343-4]
- 129 **Tourtellier Y**, Dabadie A, Tron I, Alexandre JL, Robaskiewicz M, Cruchant E, Seyrig JA, Heresbach D, Bretagne JF. Incidence of inflammatory bowel disease in children in Brittany (1994-1997). *Arch Pediatr* 2000; **7**: 377-384 [DOI: 10.1016/s0929-693x(00)88832-6]
- 130 **Gottrand F**, Colombel JF, Moreno L, Salomez JL, Farriaux JP, Cortot A. [Incidence of inflammatory bowel diseases in children in the Nord-Pas-de-Calais region]. *Arch Fr Pediatr* 1991; **48**: 25-28 [PMID: 2018416]
- 131 **Ghione S**, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, Spycykerelle C, Pariente B, Peyrin-Biroulet L, Turck D, Gower-Rousseau C; Epimad Group. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988-2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol* 2018; **113**: 265-272 [PMID: 28809388 DOI: 10.1038/ajg.2017.228]
- 132 **Pittet V**, Juillierat P, Mottet C, Felley C, Ballabeni P, Burnand B, Michetti P, Vader JP; Swiss IBD Cohort Study Group. Cohort profile: the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (SIBDCS). *Int J Epidemiol* 2009; **38**: 922-931 [PMID: 18782896 DOI: 10.1093/ije/dyn180]
- 133 **De Greef E**, Mahachie John JM, Hoffman I, Smets F, Van Bieveliet S, Scailion M, Hauser B, Paquot I, Alliet P, Arts W, Dewit O, Peeters H, Baert F, D'Haens G, Rahier JF, Etienne I, Bauraind O, Van Gossum A, Vermeire S, Fontaine F, Muls V, Louis E, Van de Mierop F, Coche JC, Van Steen K, Veerman G; IBD working group of the Belgian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BeSPGHAN); Belgian IBD Research and Development. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: e588-e598 [PMID: 23664896 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.04.016]
- 134 **Ranzi T**, Bodini P, Zambelli A, Politi P, Lupinacci G, Campanini MC, Dal Lago AL, Lisciandrano D, Bianchi PA. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; **8**: 657-661 [PMID: 8853254]
- 135 **Di Domenicantonio R**, Cappai G, Arcà M, Agabiti N, Kohn A, Vernia P, Biancone L, Armuzzi A, Papi C, Davoli M. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. *Dig Liver Dis* 2014; **46**: 777-782 [PMID: 24890621 DOI: 10.1016/j.dld.2014.04.014]
- 136 **Trallori G**, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozzi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Moretini A. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 892-899 [PMID: 8888437 DOI: 10.3109/00365529609051998]
- 137 **Arin Letamendia A**, Borda Celaya F, Bursuc Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, Laiglesia Izquierdo M, Macías Mendizábal E, Tamburri Moso P, Sánchez Valverde F. [High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study]. *Gastroenterol Hepatol* 2008; **31**: 111-116 [PMID: 18341841 DOI: 10.1157/13116497]
- 138 **Cachia E**, Calleja N, Aakeroy R, Degaetano J, Vassallo M. Incidence of inflammatory bowel disease in Malta between 1993 and 2005: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 550-553 [PMID: 18183599 DOI: 10.1002/ibd.20321]
- 139 **Pozler O**, Maly J, Bonova O, Dedek P, Frühauf P, Havlickova A,

- Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx D, Nevoral J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V, Zahradnick L, Zenisková I. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 186-189 [PMID: 16456413 DOI: 10.1097/01.mpg.0000189328.47150.bc]
- 140 **Kolek A**, Janout V, Tichý M, Grepel M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **38**: 362-363 [PMID: 15076645 DOI: 10.1097/00005176-200403000-00028]
- 141 **Müller KE**, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szűcs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes É, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth Á, Tárnok A, Csozásnszki N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh Á, Szabó D, Vörös P, Veres G; Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **57**: 576-582 [PMID: 23820399 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31829f7d8c]
- 142 **Lakatos L**, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipoos I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 2558-2565 [PMID: 22072315 DOI: 10.1002/ibd.21607]
- 143 **Orel R**, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**: 579-586 [PMID: 19367184 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318164d903]
- 144 **Vucelić B**, Korać B, Sentić M, Milčić D, Hadžić N, Juresa V, Božikov J, Rotkvić I, Buljevac M, Kovacević I. Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 1043-1047 [PMID: 1800402 DOI: 10.1093/ije/20.4.1043]
- 145 **Vucelić B**, Korać B, Sentić M, Milčić D, Hadžić N, Juresa V, Božikov J, Rotkvić I, Buljevac M, Kovacević I. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: a ten-year prospective study. *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 216-220 [PMID: 2066223 DOI: 10.1093/ije/20.1.216]
- 146 **Ahmaida A**, Al-Shaikhi S. Childhood Inflammatory Bowel Disease in Libya: Epidemiological and Clinical features. *Libyan J Med* 2009; **4**: 70-74 [PMID: 21483512 DOI: 10.4176/081210]
- 147 **Odes HS**, Locker C, Neumann L, Zirkin HJ, Weizman Z, Sperber AD, Fraser GM, Krugliak P, Gaspar N, Eidelman L. Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel. *Am J Gastroenterol* 1994; **89**: 1859-1862 [PMID: 7942683]
- 148 **Grossman A**, Fireman Z, Lilos P, Novis B, Rozen P, Gilat T. Epidemiology of ulcerative colitis in the Jewish population of central Israel 1970-1980. *Hepatogastroenterology* 1989; **36**: 193-197 [PMID: 2807136]
- 149 **El Mouzan MI**, Saadah O, Al-Saleem K, Al Edreesi M, Hasosah M, Alanazi A, Al Mofarreh M, Asery A, Al Qourain A, Nouli K, Al Hussaini A, Telmesani A, AlReheili K, Alghamdi S, Alrobiaa N, Alzaben A, Mehmedi A, Al Hebbi H, Al Sarkhy A, Al Mehaidib A, Al Saleem B, Assiri A, Wali S. Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a multicenter national study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20**: 1085-1090 [PMID: 24788219 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000048]
- 150 **El Mouzan MI**, Abdullah AM, Al Habbal MT. Epidemiology of juvenile-onset inflammatory bowel disease in central Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 2006; **52**: 69-71 [PMID: 15947013 DOI: 10.1093/tropj/fmi039]
- 151 **Al-Qabandi WA**, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Madda J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. *Saudi J Gastroenterol* 2011; **17**: 323-327 [PMID: 21912059 DOI: 10.4103/1319-3767.84487]
- 152 **Zayyani NR**, Malaty HM, Graham DY. Increasing Incidence of Crohn's Disease with Familial Clustering in the Kingdom of Bahrain: A 25-Year Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; **23**: 304-309 [PMID: 28092308 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001016]
- 153 **Wang XQ**, Zhang Y, Xu CD, Jiang LR, Huang Y, Du HM, Wang XJ. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 423-428 [PMID: 23340680 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318286f9f2]
- 154 **Tsai CH**, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Jeng YM, Chang CJ, Chang MH. Characteristics and trends in incidence of inflammatory bowel disease in Taiwanese children. *J Formos Med Assoc* 2004; **103**: 685-691 [PMID: 15361941]
- 155 **Chu HP**, Logarajah V, Tan N, Phua KB. Paediatric inflammatory bowel disease in a multiracial Asian country. *Singapore Med J* 2013; **54**: 201-205 [PMID: 23624446 DOI: 10.11622/smedj.2013073]
- 156 **Yang SK**, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, Rhee JC, Chang DK, Song IS, Jung SA, Park EB, Yoo HM, Lee DK, Kim YK. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15**: 1037-1042 [PMID: 11059934 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02252.x]
- 157 **Jung YS**, Han M, Kim WH, Park S, Cheon JH. Incidence and Clinical Outcomes of Inflammatory Bowel Disease in South Korea, 2011-2014: A Nationwide Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2017; **62**: 2102-2112 [PMID: 28593437 DOI: 10.1007/s10620-017-4640-9]
- 158 **Phavichitr N**, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18**: 329-332 [PMID: 12603535 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02975.x]
- 159 **Schildkraut V**, Alex G, Cameron DJ, Hardikar W, Lipschitz B, Oliver MR, Simpson DM, Catto-Smith AG. Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1-6 [PMID: 22532319 DOI: 10.1002/ibd.22997]
- 160 **Lopez RN**, Evans HM, Appleton L, Bishop J, Chin S, Mouat S, Gearry RB, Day AS. Prospective Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in New Zealand in 2015: Results From the Paediatric Inflammatory Bowel Disease in New Zealand (PINZ) Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; **66**: e122-e126 [PMID: 29077643 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001806]
- 161 **Lopez RN**, Appleton L, Gearry RB, Day AS. Rising Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand, 1996-2015. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; **66**: e45-e50 [PMID: 28727653 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001688]
- 162 **Levine A**, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paeerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruummele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **58**: 795-806 [PMID: 24231644 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000239]
- 163 **Haug K**, Schruppf E, Barstad S, Fluge G, Halvorsen JF. Epidemiology of ulcerative colitis in western Norway. *Scand J Gastroenterol* 1988; **23**: 517-522 [PMID: 3399823 DOI: 10.3109/0365528809093904]
- 164 **Hildebrand H**, Brydolf M, Holmquist L, Krantz I, Kristiansson B. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in children in south-western Sweden. *Acta Paediatr* 1994; **83**: 640-645 [PMID: 7919763 DOI: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13098.x]
- 165 **Tysk C**, Järnerot G. Ulcerative proctocolitis in Örebro, Sweden. A retrospective epidemiologic study, 1963-1987. *Scand J Gastroenterol* 1992; **27**: 945-950 [PMID: 1455192 DOI: 10.3109/0365529209000168]
- 166 **Hildebrand H**, Fredrikzon B, Holmquist L, Kristiansson B, Lindquist B. Chronic inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; **13**:

- 293-297 [PMID: 1791507 DOI: 10.1097/00005176-199110000-00010]
- 167 **Gollop JH**, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988; **29**: 49-56 [PMID: 3343012 DOI: 10.1136/gut.29.1.49]
- 168 **Loftus EV Jr**, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; **46**: 336-343 [PMID: 10673294 DOI: 10.1136/gut.46.3.336]
- 169 **Kuo CJ**, Yu KH, See LC, Chiu CT, Su MY, Hsu CM, Kuo CF, Chiou MJ, Liu JR, Wang HW. The Trend of Inflammatory Bowel Diseases in Taiwan: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2015; **60**: 2454-2462 [PMID: 25837597 DOI: 10.1007/s10620-015-3630-z]
- 170 **González FN**, García BC, Polo RE, Hernández CM. Inflammatory bowel disease in pediatric patients in Asturias, Spain (1993-2000): epidemiology and clinical features. *Acta Paediatr Exp* 2004; **62**: 466-472
- 171 **Lopez Miguel C**, Sicilia B, Sierra E, Lopez Zaborras J, Arribas F, Gomollon F. [Incidence of inflammatory bowel disease in Aragon: outcome of a prospective population-based study]. *Gastroenterol Hepatol* 1999; **22**: 323-328 [PMID: 10535203]
- P- Reviewer:** Prato A, Kirsacloglu CT **S- Editor:** Wang JL
L- Editor: A **E- Editor:** Huang Y



Literatura

Citace:

1. M. Baillie & Clift, W. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. (London: printed for J. Johnson, and G. Nicol, 1797, 1793).
2. Burch, W., Gump, D. W. & Krawitt, E. L. Historical case report of Sir William Johnson, the Mohawk Baronet. *Am. J. Gastroenterol.* **87**, 1023–5 (1992).
3. Alexander, B., London, A. & Niller, T. The seats and causes of diseases investigated by anatomy. in *Five books containing a great variety of dissections with remarks* 64–65 (Cadell and Johnson and Payne, 1769).
4. Kaplan, G. G. & Windsor, J. W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **18**, 56–66 (2021).
5. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 17–30 (2020).
6. Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P. L. & Burisch, J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J. Crohns. Colitis* **15**, 1573–1587 (2021).
7. Roberts, S. E. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J. Crohn's Colitis* **14**, 1119–1148 (2020).
8. Windsor, J. W. & Kaplan, G. G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **21**, 1–9 (2019).
9. van Linschoten, R. C. A. *et al.* Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **54**, 234–248 (2021).
10. Ministro, P. *et al.* Age at Diagnosis Is Determinant for the Outcome of Inflammatory Bowel Disease: Is It a Myth? *Clin. Transl. Gastroenterol.* **12**, e00309 (2021).
11. McDowell, C., Farooq, U. & Haseeb, M. Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls* (2023).
12. Levine, A. *et al.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **58**, 795–806 (2014).

13. Maaser, C. *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J. Crohns. Colitis* **13**, 144–164 (2019).
14. Adamcová, M. *et al.* Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *Ces. Pediatr.* **67**, 3–48 (2012).
15. Wiskin, A. E., Fleming, B. J., Wootton, S. A. & Beattie, R. M. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis* **6**, 687–91 (2012).
16. Aloï, M. & Cucchiara, S. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **13 Suppl 1**, 23–32 (2009).
17. Wallace, K. L., Zheng, L.-B., Kanazawa, Y. & Shih, D. Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **20**, 6–21 (2014).
18. Santana, P. T., Rosas, S. L. B., Ribeiro, B. E., Marinho, Y. & de Souza, H. S. P. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 3464 (2022).
19. Kumar, S. & Kumar, A. Microbial pathogenesis in inflammatory bowel diseases. *Microb. Pathog.* **163**, 105383 (2022).
20. Kovach, Z. *et al.* Immunoreactive proteins of *Campylobacter concisus*, an emergent intestinal pathogen. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **63**, 387–396 (2011).
21. Chung, H. K. L. *et al.* Genome analysis of *Campylobacter concisus* strains from patients with inflammatory bowel disease and gastroenteritis provides new insights into pathogenicity. *Sci. Rep.* **6**, 38442 (2016).
22. Gilliland, A., Chan, J. J., De Wolfe, T. J., Yang, H. & Vallance, B. A. Pathobionts in Inflammatory Bowel Disease: Origins, Underlying Mechanisms, and Implications for Clinical Care. *Gastroenterology* **166**, 44–58 (2024).
23. Khan, I. *et al.* Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathog. (Basel, Switzerland)* **8**, (2019).
24. Mahmoudi, E., Mozhgani, S.-H. & Sharifinejad, N. The role of mycobiota-genotype association in inflammatory bowel diseases: a narrative review. *Gut Pathog.* **13**, 31 (2021).
25. Fu, Y. *et al.* Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm.* **2021**, 8879227 (2021).
26. Polák, P., Juránková, J. & Husa, P. Struktura a funkce intestinální epiteliální

- bariéry. *Gastroent Hepatol* **67**, 494–497 (2013).
27. Chang, J. T. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2652–2664 (2020).
 28. Lu, Q. *et al.* Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J. Inflamm. Res.* **15**, 1825–1844 (2022).
 29. Packey, C. D. & Sartor, R. B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.* **263**, 597–606 (2008).
 30. Festen, E. A. M., Wijmenga, C. & Weersma, R. K. Chapter 73 - Inflammatory Bowel Disease. in *Genomic and Personalized Medicine (Second Edition)* (eds. Ginsburg, G. S. & Willard, H. F.) 863–878 (Academic Press, 2013). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00073-2>.
 31. Wehkamp, J. *et al.* Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 18129–18134 (2005).
 32. Cooney, R. *et al.* NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat. Med.* **16**, 90–97 (2010).
 33. Ghafouri-Fard, S., Eghtedarian, R. & Taheri, M. The crucial role of non-coding RNAs in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Biomed. Pharmacother.* **129**, 110507 (2020).
 34. Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O. & Ali, T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J. Gastroenterol.* **22**, 6296 (2016).
 35. Chiba, M. Westernized Diet is the Most Ubiquitous Environmental Factor in Inflammatory Bowel Disease. *Perm. J.* (2019) doi:10.7812/TPP/18-107.
 36. Piovani, D. *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology* **157**, 647-659.e4 (2019).
 37. Halfvarson, J. *et al.* Age determines the risk of familial inflammatory bowel disease-A nationwide study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **56**, 491–500 (2022).
 38. Torres, J., Burisch, J., Riddle, M., Dubinsky, M. & Colombel, J.-F. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut* **65**, 1061–1069 (2016).
 39. Brant, S. R. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflammatory bowel diseases* vol. 17 1–5 at <https://doi.org/10.1002/ibd.21385> (2011).
 40. Santos, M. P. C., Gomes, C. & Torres, J. Familial and ethnic risk in

- inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* **31**, 14–23 (2018).
41. Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J. & Jess, T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am. J. Gastroenterol.* **110**, 564–571 (2015).
 42. Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* **299**, 1259–1260 (1989).
 43. Noverr, M. C. & Huffnagle, G. B. The ‘microflora hypothesis’ of allergic diseases. *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **35**, 1511–1520 (2005).
 44. Leong, R. W., Mitrev, N. & Ko, Y. Hygiene Hypothesis: Is the Evidence the Same All Over the World? *Dig. Dis.* **34**, 35–42 (2016).
 45. Atagozli, T., Elliott, D. E. & Ince, M. N. Helminth Lessons in Inflammatory Bowel Diseases (IBD). *Biomedicines* **11**, 1200 (2023).
 46. Bach, J.-F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat. Rev. Immunol.* **18**, 105–120 (2018).
 47. Murdaca, G., Greco, M., Borro, M. & Gangemi, S. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun. Rev.* **20**, 102845 (2021).
 48. Hugot, J.-P., Dumay, A., Barreau, F. & Meinzer, U. Crohn’s Disease: Is the Cold Chain Hypothesis Still Hot? *J. Crohns. Colitis* **15**, 678–686 (2021).
 49. Hviid, A., Svanström, H. & Frisch, M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* **60**, 49–54 (2011).
 50. Mak, J. W. Y. *et al.* Childhood antibiotics as a risk factor for Crohn’s disease: The ENIGMA International Cohort Study. *JGH Open* **6**, 369–377 (2022).
 51. Faye, A. S. *et al.* Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut* **72**, 663–670 (2023).
 52. Ma, R. *et al.* A Novel Serum Metabolomic Panel for the Diagnosis of Crohn’s Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 1524–1535 (2023) doi:10.1093/ibd/izad080.
 53. Kelishadi, R. & Farajian, S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv. Biomed. Res.* **3**, 3 (2014).
 54. Alotiby, A. A. The role of breastfeeding as a protective factor against the development of the immune-mediated diseases: A systematic review. *Front. Pediatr.* **11**, 1086999 (2023).
 55. M’Rabet, L., Vos, A. P., Boehm, G. & Garssen, J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for

- health later in life. *J. Nutr.* **138**, 1782S-1790S (2008).
56. Renz, H., Brandtzaeg, P. & Hornef, M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **12**, 9–23 (2011).
 57. Kashtanova, D. A. *et al.* Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* **32**, 620–627 (2016).
 58. Xu, L. *et al.* Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **46**, 780–789 (2017).
 59. Maaser, C. *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *J. Crohns. Colitis* **11**, 905–920 (2017).
 60. Hou, J. K., Abraham, B. & El-Serag, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 563–573 (2011).
 61. Tjonneland, A. *et al.* Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* **58**, 1606–1611 (2009).
 62. Schwarz, J. *et al.* The assessment of plasma fatty acid profiles in newly diagnosed treatment-naive paediatric Crohn's disease. *Physiol. Res.* **70**, 799–808 (2021).
 63. Nie, J.-Y. & Zhao, Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*. **96**, e9070 (2017).
 64. Logan, M. *et al.* Analysis of 61 exclusive enteral nutrition formulas used in the management of active Crohn's disease-new insights into dietary disease triggers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **51**, 935–947 (2020).
 65. Higuchi, L. M. *et al.* A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1399–1406 (2012).
 66. Mokbel, M., Carbonnel, F., Beaugerie, L., Gendre, J. P. & Cosnes, J. Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **22**, 858–862 (1998).
 67. Karban, A. & Eliakim, R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World J. Gastroenterol.* **13**, 2150–2152 (2007).
 68. Eliakim, R., Karmeli, F., Cohen, P., Heyman, S. N. & Rachmilewitz, D. Dual effect of chronic nicotine administration: augmentation of jejunitis and amelioration of colitis induced by iodoacetamide in rats. *Int. J. Colorectal Dis.* **16**, 14–21 (2001).

69. Kuenzig, M. E., Nguyen, G. C. & Benchimol, E. I. Rural and Urban Differences in the Risk of Inflammatory Bowel Disease and Subsequent Health Services Utilization in Ontario. *Healthc. Q.* **22**, 6–9 (2019).
70. Wallace, C., Gordon, M., Sinopoulou, V. & Limketkai, B. N. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst. Rev.* **10**, CD011806 (2023).
71. Liuzzi, J. P., Guo, L., Yoo, C. & Stewart, T. S. Zinc and autophagy. *Biometals an Int. J. role Met. ions Biol. Biochem. Med.* **27**, 1087–1096 (2014).
72. Ohashi, W., Hara, T., Takagishi, T., Hase, K. & Fukada, T. Maintenance of Intestinal Epithelial Homeostasis by Zinc Transporters. *Dig. Dis. Sci.* **64**, 2404–2415 (2019).
73. MacMaster, M. J. *et al.* A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* **40**, 327–331 (2021).
74. Habib, I., Mazulis, A., Roginsky, G. & Ehrenpreis, E. D. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Clinical Associations. *Inflamm. Bowel Dis.* **20**, 2493–2502 (2014).
75. Marrie, R. A. *et al.* Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* **28**, 333–342 (2019).
76. Castaño-Rodríguez, N., Kaakoush, N. O., Lee, W. S. & Mitchell, H. M. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut* **66**, 235–249 (2017).
77. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekbom, A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **344**, 808–814 (2001).
78. Kaplan, G. G. *et al.* The risk of developing Crohn’s disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2925–2931 (2008).
79. Ortizo, R. *et al.* Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 1064–1070 (2017).
80. Cornish, J. A. *et al.* The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2394–2400 (2008).
81. Wang, Q. *et al.* Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. *Dig. liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **48**, 1425–1431 (2016).

82. Cai, Z., Wang, S. & Li, J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front. Med.* **8**, 765474 (2021).
83. Cucinotta, U., Romano, C. & Dipasquale, V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* **13**, (2021).
84. Luo, J., Xie, Y.-M., Wu, M., Zhao, J.-G. & Hu, L.-L. Global attitudes on and the status of enteral nutrition therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Front. Med.* **9**, 1036793 (2022).
85. Recharla, N., Geesala, R. & Shi, X.-Z. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients* **15**, (2023).
86. Pavel, F. M. *et al.* Highlighting the Relevance of Gut Microbiota Manipulation in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* **11**, (2021).
87. Paramsothy, S. *et al.* Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Crohn's Colitis* **11**, 1180–1199 (2017).
88. Agrawal, M. *et al.* Early Ileocecal Resection for Crohn's Disease Is Associated With Improved Long-term Outcomes Compared With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* **165**, 976-985.e3 (2023).
89. Kelm, M. *et al.* Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease. *J. Clin. Med.* **10**, (2021).
90. Dotlacil, V. *et al.* Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease in children. *Pediatr. Surg. Int.* **39**, 140 (2023).
91. Základní tendence demografického, sociálního a ekonomického vývoje Plzeňského kraje - 2022. <https://www.czso.cz/csu/czso/zakladni-tendence-demografickeho-socialniho-a-ekonomickeho-vyvoje-plzenskeho-kraje-2022-w3ob7iq53n> (2023).
92. Schwarz, J. & Sýkora, J. Incidence idiopatických střevních zánětů u dětí a dospívajících v Plzeňském kraji v letech 2001-2011 Prospektivní s. *Ces. Pediatr.* **68**, 149–156 (2013).
93. Schwarz, J. *et al.* Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J. Gastroenterol.* **23**, 4090–4101 (2017).
94. Jabandziev, P. *et al.* Regional Incidence of Inflammatory Bowel Disease in a Czech Pediatric Population: 16 Years of Experience (2002-2017). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **70**, 586–592 (2020).
95. Pozler, O. *et al.* Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the

- years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **42**, 186–9 (2006).
96. Kolek, A., Janout, V., Tichý, M. & Grepl, M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **38**, 362–3 (2004).
97. Sýkora, J. *et al.* Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **24**, 2741–2763 (2018).