

II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Intensivstation 2/11 – Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

## **Lebensbedrohliche Komplikationen bei Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen**

**Gerhard Herrmann**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. W. L. E. Huber  
2. Univ.-Prof. Dr. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 28.02.2008 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Verzeichnis der Abkürzungen.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen – Definition .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Epidemiologie.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3 Ätiologie und Pathogenese .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4 Pathologie .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Klinik und Verlauf .....</b>	<b>12</b>
1.5.1 Colitis ulcerosa .....	12
1.5.2 Morbus Crohn.....	13
1.5.3 Extraintestinale Manifestationen und Begleiterkrankungen.....	15
1.5.4 Kolorektales Karzinom.....	16
<b>1.6 Komplikationen .....</b>	<b>17</b>
<b>1.7 Diagnose.....</b>	<b>17</b>
<b>1.8 Aktivitätsindizes .....</b>	<b>19</b>
<b>1.9 Differentialdiagnose .....</b>	<b>20</b>
<b>1.10 Therapie.....</b>	<b>21</b>
1.10.1 Aminosalicylate .....	22
1.10.2 Glukokortikoide.....	23
1.10.3 Immunmodulatoren und Immunsuppressiva .....	23
1.10.4 Behandlungsalgorithmus bei Colitis ulcerosa .....	25
1.10.5 Behandlungsalgorithmus bei Morbus Crohn.....	26
<b>1.11 Operationsindikation .....</b>	<b>27</b>
<b>1.12 Prognose .....</b>	<b>28</b>
<b>1.13 Besonderheiten.....</b>	<b>29</b>

---

<b>2 Zielsetzung und Fragestellung.....</b>	<b>31</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Untersuchungskollektiv .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2 Untersuchungsablauf .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3 Aktivitätsindizes und CED-ICU-Index.....</b>	<b>33</b>
3.3.1 Rachmilewitz-Index bei Colitis ulcerosa.....	33
3.3.2 Crohn´s Disease Activity Index – CDAI bei Morbus Crohn .....	35
3.3.3 Die Wien-Klassifikation bei Morbus Crohn.....	37
3.3.4 CED-ICU-Index für CED-Patienten auf Intensivstation.....	37
<b>3.4 Auswertung der Todesfälle.....</b>	<b>38</b>
<b>3.5 Statistische Methoden .....</b>	<b>38</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....</b>	<b>40</b>
4.1.1 CED, Alters- und Geschlechtsverteilung, Größe, Gewicht und BMI .....	40
4.1.2 Inzidenz – Aufnahmen der Intensivstation 2/11 .....	44
4.1.3 Charakteristik der Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen.....	44
<b>4.2 Aufnahme auf Intensivstation 2/11 .....</b>	<b>48</b>
4.2.1 Aufnahmegrund auf Intensivstation .....	48
4.2.2 Labor bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11 .....	57
<b>4.3 Aufenthalt und Therapie auf Intensivstation 2/11 .....</b>	<b>59</b>
4.3.1 Verweilzeiten auf Intensivstation 2/11 und Gesamtverweilzeiten im Klinikum Rechts der Isar der TU München.....	59
4.3.2 Aktivitätsindizes .....	59
4.3.3 Pharmakotherapie auf Intensivstation 2/11 .....	60
4.3.4 Substitutionstherapie auf Intensivstation mit Blutbestandteilen .....	61
4.3.5 CED-bedingte Operationen .....	62
<b>4.4 Komplikationen während des Intensivaufenthaltes .....</b>	<b>62</b>
<b>4.5 Organversagen während des Intensivaufenthaltes.....</b>	<b>62</b>

<b>4.6 Mortalität .....</b>	<b>64</b>
4.6.1 Intensivmortalität.....	65
4.6.2 Gesamtmortalität einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen...	65
4.6.3 Todesfälle Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.....	65
4.6.4 Charakteristik der Todesfälle .....	66
4.6.5 Beschreibung der Todesfälle .....	66
4.6.6 Charakteristik der zwei nicht CED-bedingten Todesfälle.....	68
<b>4.7 Untersuchungen hinsichtlich Erklärungsfaktoren der Todesereignisse .....</b>	<b>70</b>
4.7.1 Univariable logistische Regressionsanalysen – Zielgröße Tod.....	70
4.7.2 Tod und frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation.....	72
4.7.3 Tod und Alter bei Intensivaufnahme .....	73
4.7.4 Tod und Katecholamintherapie .....	74
4.7.5 Tod und Alter bei Erstdiagnose der CED.....	74
4.7.6 Tod und Organversagen.....	75
4.7.7 Multivariable logistische Regressionsanalyse – Zielgröße Tod.....	75
4.7.8 Weitere Analysen nicht signifikanter Faktoren zur Zielgröße Tod.....	75
<b>4.8 Untersuchungen hinsichtlich Erklärungsfaktoren von Organversagen .....</b>	<b>77</b>
4.8.1 Univariable logistische Regressionsanalysen – Zielgröße Organversagen .....	77
4.8.2 Organversagen und Alter bei Intensivaufnahme .....	79
4.8.3 Organversagen und frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation.....	80
4.8.4 Organversagen und Labor bei Intensivaufnahme –Thrombozyten und Quick .	81
<b>4.9 Multiples logistisches Regressionsmodell – Zielgröße Organversagen .....</b>	<b>83</b>
<b>4.10 Untersuchungen hinsichtlich Erklärungsfaktoren der Verweildauer auf Intensivstation .....</b>	<b>84</b>
4.10.1 Univariable lineare Regressionsanalysen – Zielgröße Verweildauer auf Intensivstation 2/11 .....	84
4.10.2 ICU-Verweildauer und Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate ..	85
4.10.3 ICU-Verweildauer und Komplikationen während des Intensivaufenthaltes...	86
4.10.4 Verweildauer Intensivstation 2/11 und Katecholamine.....	87
4.10.5 Verweildauer Intensivstation 2/11 und Aktivitätsindizes.....	88
<b>4.11 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Verweildauer auf Intensivstation 2/11 .....</b>	<b>90</b>

<b>4.12 Kasuistiken</b> .....	<b>92</b>
4.12.1 Ciclosporin-Therapie bei einer Schwangeren mit Colitis ulcerosa .....	92
4.12.2 Ciclosporin-Therapie bei einer Schwangeren mit steroidrefraktärer CU .....	93
4.12.3 Ausgedehnte Phlebothrombose bei Morbus Crohn .....	95
4.12.4 Tödlicher Verlauf einer Pneumocystis carinii-Pneumonie unter Immunsuppression bei Colitis ulcerosa .....	97
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>100</b>
<b>5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse</b> .....	<b>100</b>
<b>5.2 Diskussion der Methoden</b> .....	<b>101</b>
5.2.1 Untersuchungskollektiv .....	101
5.2.2 Aktivitätsindizes und CED-ICU-Index .....	102
<b>5.3 Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>102</b>
5.3.1 Patientenkollektiv .....	102
5.3.2 Aufnahme und Aufenthalt auf Intensivstation .....	104
5.3.3 Mortalität .....	106
5.3.4 Risikofaktoren zur Mortalität .....	110
5.3.5 Organversagen während des Intensivaufenthaltes und Risikofaktoren hierzu	112
5.3.6 Erklärungsfaktoren der Verweildauer auf Intensivstation.....	113
<b>5.4 Schlußfolgerungen – Ausblick</b> .....	<b>114</b>
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>117</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>120</b>
<b>8 Anhang</b> .....	<b>131</b>
<b>9 Danksagung</b> .....	<b>143</b>

*Aufwärts*

*„Wie komm ich am besten den Berg hinan?“ –  
Steig nur hinauf und denk nicht dran!*

*Friedrich Nietzsche*

## Verzeichnis der Abkürzungen

ANV	Akutes Nierenversagen
5-ASA	5-Amino-Salicyl-Säure
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AVK	Arterielle Verschlußkrankheit
AZ	Allgemeinzustand
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
bds	beidseits
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CDAI	Crohn´s Disease Activity Index
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-Reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
FFP	Fresh Frozen Plasma
GI	Gastrointestinal
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICU	Intensive Care Unit
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
MC	Morbus Crohn
MOV	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NSAR	Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika
OR	odds ratio

PCP	Pneumocystis carinii-Pneumonie
PNP	Polyneuropathie
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SSW	Schwangerschaftswoche
SVT	Sinusvenenthrombose
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNF	Tumornekrosefaktor
TK	Thrombozytenkonzentrat
TVT	Tiefe Venenthrombose
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach



## 1 Einleitung

**Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen (CED)** bringen für die häufig jungen Patienten meist *große Einschränkungen der Lebensqualität* mit sich. Neben der Beherrschung akuter Beschwerden stehen insbesondere die Frage der *Lebenserwartung* sowie *Notwendigkeit und Risiken der entsprechenden Therapie* für die Patienten im Vordergrund und sollen hier anhand des Studienkollektivs intensivpflichtiger CED-Patienten genauer untersucht werden, um einen Beitrag zur nachhaltigen Verbesserung der Therapie leisten zu können.

### 1.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen – Definition

Unter den **Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED)** werden die Krankheitsbilder der **Colitis ulcerosa (CU)** und des **Morbus Crohn (MC)** zusammengefaßt (engl.: inflammatory bowel disease – IBD). Diese Krankheiten weisen bei ausgeprägten klinischen Zeichen eine mäßig spezifische Pathologie auf. Ihre Ätiologie und Pathogenese ist bis heute nicht ganz verstanden.

CED bringen für die Patienten meist eine schwere Beeinträchtigung der *Lebensqualität* mit sich. Dies betrifft Bereiche wie die persönliche Lebensführung, die Familie, den Arbeitsplatz und die gesellschaftliche Integration. Eine lebenslange medizinische Betreuung und Therapie ist meist erforderlich. Zusätzlich ist bei CED häufig mit extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen zu rechnen.

MC und CU sind Erkrankungen des 20. Jahrhunderts. 1932 prägte *Dr. Burrill B. Crohn* den Begriff der „**Enteritis regionalis**“ für die Erkrankung, die später nach ihm benannt wurde (Crohn 1932). Die CU wurde als eigenständiges Krankheitsbild erstmals 1875 von Wilks und Moxon beschrieben (Siegmond 2005).

CED stellen eine wichtige medizinische Herausforderung dar. Diese liegt in der Häufigkeit der Erkrankung, den extraintestinalen Komplikationen, der weitgehend ungeklärten Ätiologie, sowie den therapeutischen Problemen begründet.

## 1.2 Epidemiologie

CED kommen zwar weltweit vor, treten jedoch gehäuft in den Industriestaaten mit zunehmendem Lebensstandard auf. Die **Inzidenz** der CED ist nach dem zweiten Weltkrieg deutlich angestiegen. Bei der CU blieb die Inzidenz seit den siebziger Jahren in Gebieten mit verfügbaren Zahlen wie Schottland, Schweden, Israel und Deutschland, über eine Reihe von Jahren konstant (Sinclair 1983, Ekblom 1991, Jacobsohn 1986, Dais 1989). Im Gegensatz hierzu ist die Inzidenz des MC seit den fünfziger Jahren stark angestiegen (Brahme 1975, Hellers 1979, Gollop 1988).

Die **Inzidenz** der CED in Europa beträgt derzeit **3-6/100.000/Jahr**. Mit einer Prävalenz von etwa 0,5% beträgt die Zahl der Patienten in Deutschland mit CED aktuell ungefähr **320.000** (Timmer 2004, Bokemeyer 2007).

Das **Geschlechtsverhältnis** ist bei beiden Erkrankungen in etwa ausgeglichen.

Bei der CU hat das **Altersprofil der Erstdiagnose** einen ersten Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr und einen zweiten geringeren zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Der MC tritt vor allem bei den 15-34-jährigen erstmalig auf und ist als Erstmanifestation bei den Älteren seltener. (Shivananda 1996)

*Der Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung sind sehr variabel.* Eine umfangreiche Diagnostik und Therapie ist notwendig. Sowohl die direkten medizinischen Kosten durch Medikamente, Operationen, Krankenhausaufenthalte und Arztbesuche, als auch die indirekten Kosten durch Arbeitsausfälle und Renten belasten das Sozialwesen erheblich (Ebinger 2004).

## 1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der CED ist bisher nicht eindeutig verstanden. Umwelteinflüsse, Ernährungsgewohnheiten und vor allem **Immunregulationsstörungen** in Form einer überschießenden Immunreaktion oder einer fehlenden Immuntoleranz werden diskutiert.

Auch wenn frühere Studien eine *psychopathologische Genese* der CED postulierten, haben neuere Studien gezeigt, daß hier kein ursächlicher Zusammenhang zu erkennen ist (Helzer 1984, Schwarz 1990). Psychische Belastungssituationen und Streß können allerdings an der Auslösung oder Verschlimmerung eines akuten Schubes beteiligt sein (Levenstein 1994, Levenstein 2000, Lerebours 2007).

Auffallend ist eine *familiäre Häufung*, wobei ein genauer Erbgang nicht festgestellt werden kann. Bei bis zu 10-25% der Patienten leidet ein weiteres Familienmitglied an einer CED (Orholm 1991).

Einige Studien weisen darauf hin, daß *NSAR* die Gefahr, eine CED zu entwickeln, erhöhen, oder einen Schub auslösen können (Tanner 1988, Kaufmann 1987, Felder 2000, Evans 1997, Takeuchi 2006).

*Raucher* haben ein 40% geringeres Risiko als Nichtraucher, eine CU zu entwickeln (Boyko 1987), während sie ein mehr als doppelt so großes Risiko als Nichtraucher haben, einen MC zu entwickeln (Silverstein 1989). Die Anzahl der Schübe ist bei Rauchern erhöht und es kommt häufiger zu Stenosenbildung als bei Nichtrauchern.

Bezüglich der *Ernährungsgewohnheiten* konnte festgestellt werden, daß Patienten, die einen MC entwickelten, wesentlich mehr raffinierten Zucker und deutlich weniger rohe Früchte und Gemüse aßen (Thornton 1979).

In einer prospektiven Studie hatten Frauen mit *oraler Kontrazeption* eine 2,5mal so große Wahrscheinlichkeit, eine CU zu entwickeln und eine 1,7mal so große Wahrscheinlichkeit, an einem MC zu erkranken, wie Frauen ohne orale Kontrazeption (Vessey 1986).

Die Ursache der zahlreichen *extraintestinalen Begleiterkrankungen und Komplikationen* sowie deren Lokalisation sind nicht bekannt.

## 1.4 Pathologie

### 1.4.1 Colitis ulcerosa

Bei der CU handelt es sich um eine **chronische Entzündung der Mukosa und der Submukosa des Kolons**, die sich *kontinuierlich vom distalen Rektum unterschiedlich weit nach kranial ausbreitet und das gesamte Kolon befallen kann*. Die CU beginnt im Rektum und kann als kaum aktive Entzündung über viele Jahre klinisch inapparent verlaufen. Je nach Ausdehnung spricht man von Proktitis, Proktosigmoiditis, Linksseitenkolitis oder Pankolitis. Bei 10-20% der Pankolitiden ist auch das terminale Ileum im Sinne einer retrograden Ileitis oder Back-Wash-Ileitis befallen. Andere Abschnitte des Gastrointestinaltraktes sind nicht betroffen. Die CU zeigt teils einen **chronisch rezidivierenden Verlauf** mit unterschiedlich langen Remissionsphasen, teils einen **progredienten**, mitunter auch **fulminanten Verlauf**.

Im Frühstadium zeigt sich im Kolon makroskopisch eine *aufgelockerte, hyperämische und ödematöse Schleimhaut* mit *Kontaktblutungen*, ein diffuser *kontinuierlicher Befall* und eine

samtartige Schleimhaut. Bei chronischen Verläufen kommt es durch Schleimhautzerstörung zu einem Verlust des normalen Faltenreliefs. Restliche Schleimhautinseln imponieren als sogenannte **Pseudopolypen**. Die Schleimhaut ist granuliert. Es entwickeln sich Schleimhauterosionen und Ulzerationen. Im weiteren Verlauf konfluieren die Schleimhautnekrosen und Ulzerationen.

**Histologisch** charakterisiert das Krankheitsbild eine *granulozytäre Infiltration mit Reduktion der Becherzellen*. Das entzündliche Infiltrat, bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, findet man vorwiegend in der Mukosa und Submukosa. Die tieferen Darmwandschichten sind im allgemeinen entzündungsfrei. Durch Anhäufung von Granulozyten in den Schleimhautkrypten sind sogenannte **Kryptenabszesse** zu erkennen. Typischerweise kommt es zu einem ausgeprägten Schleimhautödem mit massiver Hyperämie. Es zeigen sich weit gestellte und prall mit Erythrozyten angefüllte Blutgefäße und Einblutungen in das Schleimhautstroma. Einigermaßen typisch für die CU ist eine gestörte Kriptenarchitektur mit unregelmäßig angeordneten und auch verzweigten Krypten, sowie einem *Verlust von Becherzellen*. Durch Kryptenabszesse und Ulzerationen werden blutige, schleimige Durchfälle verursacht. Bei chronischen Verläufen ist eine *Schleimhautatrophie* zu erkennen. In Phasen der Remission können sich die makromorphologisch, also auch koloskopisch faßbaren Befunde, weitgehend normalisieren. Im allgemeinen findet man jedoch Residuen einer abgelaufenen oder wenig aktiven Entzündung mit einem weitgehenden Verlust der Haustrierung. Die kolorektale Schleimhaut ist in diesen Phasen meist glatt und blaß. Der Dickdarm ist starr und nach langjährigen Verläufen auch deutlich verkürzt.

#### 1.4.2 Morbus Crohn

Beim **Morbus Crohn** handelt es sich um eine schubweise verlaufende Entzündung, bei der die gesamte Darmwand betroffen ist. Diese **transmurale Entzündung** ist in den tieferen Wandschichten häufig stärker ausgeprägt als in der Mukosa und Submukosa. Typisch ist der **diskontinuierliche, segmentale Befall** des Darmes. Gesunde Darmsegmente wechseln mit entzündlich veränderten ab, sogenannte *Skip-Läsionen*. Es kann der gesamte Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus betroffen sein. Die transmurale Entzündung führt häufig zu Fibrosierungen und Stenosebildungen. Fisteln und Perforationen sind häufig. Bei etwa 80% der MC-Patienten ist der Dünndarm betroffen, vor allem das *distale Ileum*. 50% leiden an einer *Ileocolitis*. Außerdem finden wir den MC beschränkt auf das

Kolon, den Mund oder gastroduodenal. Bei etwa einem Drittel der Patienten finden wir einen perianalen Befall.

Der MC ist makromorphologisch und histologisch vielgestaltiger als die CU. Typisch sind makromorphologisch aphtöse Schleimhautläsionen, „gartenschlauchartige“ Stenosen und Strikturen in Form des sogenannten *Kopfsteinpflasterreliefs* der Schleimhaut.

Die **Histologie** zeigt ein *vielgestaltiges Bild mit diskontinuierlichen lymphoplasmazellulären, granulozytären und histiozytären Entzündungsinfiltraten der Mukosa, sowie in die Tiefe reichende strich- und spaltförmige, fissurale Ulzera*. Eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes ist ebenso durch eine diskontinuierliche oder fokal-aktive Entzündung im Magen oder Duodenum charakterisiert. Man findet zumeist Lymphfollikel mit deutlich aktivierten Keimzentren, entzündliche und degenerative Gefäßveränderungen und vergleichbare Läsionen im darmeigenen Nervenplexus. Anders als bei der CU ist die Kryptenarchitektur meist erhalten. Die Zahl der Becherzellen ist nicht wesentlich reduziert. Einigermaßen typisch für den MC sind sogenannte *gastrale Metaplasien im Dünndarm*. Die Muscularis propria ist verdickt und fibrosiert. Die beim MC inkonstant und nur in etwa der Hälfte aller Fälle nachweisbaren *Granulome* sind keineswegs pathognomonisch.

## 1.5 Klinik und Verlauf

Leitsymptome der CED sind **Diarrhoe und Bauchschmerzen**.

### 1.5.1 Colitis ulcerosa

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen **blutige, schleimige Durchfälle, perianale Blutungen** durch die ulzerative Entzündung und zum Teil **krampfartige Bauchschmerzen**. Das Blut kann dem Stuhl beigemischt oder aufgelagert sein. Bei schweren Erkrankungsschüben wird auch reines Blut, bei florider Proktitis häufig hellrotes Blut abgesetzt. Die abdominellen Schmerzen sind durch den Befall des distalen Kolons häufig linksseitig. Die Patienten klagen außerdem über erhöhte Stuhlfrequenz, vermehrten Stuhldrang und nächtliche Defäkation (Rao 1988). Dabei bestehen häufig tenesmenartige Entleerungen geringer Stuhlmengen, meist mit dem Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung. Es können Stuhlentleerungen von bis zu 30mal pro Tag und mehr auftreten. Außerdem können Exsikkose, ein reduzierter Allgemeinzustand und periphere Ödeme bei Eiweißmangel vorliegen. Das Abdomen kann gespannt, meteoristisch und lokal

oder diffus druckschmerzhaft sein. Bei schweren Verläufen können Gewichtsverlust, massive Diarrhöen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Fieber und Anämie auftreten. Sollten Abwehrspannung und eine Abnahme der Darmgeräusche auftreten, so ist an ein toxisches Megakolon zu denken. Gelegentlich, und eher bei älteren Patienten, kann auch eine Obstipation das führende Symptom sein, wenn es, bedingt durch einen strikten Befall des Rektums, zu einer ausgeprägten entzündlichen Spastik mit entsprechenden Entleerungsstörungen kommt.

Die CU kommt in unterschiedlicher Ausprägung vor. 85% der Patienten leiden an einer **chronisch-rezidivierenden Form**. Hierbei wechseln rezidivierende Exazerbationen mit Zeiten kompletter Remission. Etwa 10% der Patienten leiden an einem **chronisch-kontinuierlichen Verlauf** ohne komplette Remission. Etwa 10% der Patienten erleiden einen **fulminanten Verlauf** mit einem plötzlichen Krankheitsbeginn mit Tenesmen, Diarrhoe, Dehydratation und Schock.

Ein **chronisch-aktiver Verlauf** ist gekennzeichnet durch eine Persistenz der klinischen Symptome trotz einer adäquaten medikamentösen Therapie, die zwar eine Besserung, jedoch keine vollständige und dauerhafte (<2 Rezidive pro Jahr) Remission bewirkt. Kriterien der Remission sind Abwesenheit von Diarrhoe mit nicht mehr als drei Stühlen pro Tag, kein sichtbares Blut im Stuhl, sowie keine durch die CU bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden.

### 1.5.2 Morbus Crohn

Das klinische Erscheinungsbild des MC ist wesentlich vielfältiger als das der CU. Der MC kann den *gesamten Gastrointestinaltrakt* befallen. *Häufig ist jedoch der Befall des terminalen Ileums und des Kolons mit einem meist diskontinuierlichen Befall*. Bei einem Befall des Kolons können blutige Diarrhöen auftreten, auch wenn dies eher ein klassisches Symptom der CU ist. Bei etwa 80% der Patienten ist der Dünndarm befallen, meist der *distale Anteil des Ileums*. Etwa 50% leiden an einer *Ileocolitis*, bei 20% der Patienten finden wir den MC nur im Kolon. Bei einem kleinen Prozentsatz ist vor allem ein oropharyngealer oder gastroduodener Befall vorhanden. Bei einem Drittel der Patienten liegt ein perianaler Befall vor.

Der akute Schub wird, ebenso wie die Indikation zur Therapie, durch die klinische Symptomatik in Verbindung mit Laborwerten (BSG, CRP, Hb/Hkt, Thrombozyten)

definiert. Der chronisch aktive Verlauf wird primär durch die persistierende oder rezidivierende Symptomatik über sechs Monate unter adäquater Therapie definiert.

Bei einem bunten Bild des MC stehen **abdominelle Schmerzen, Diarrhöen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, sowie Komplikationen durch Stenosen, Fisteln und extraintestinale Krankheitsmanifestationen** im Vordergrund der klinischen Symptomatik (Mekhjian 1979). Am häufigsten zeigt sich der MC durch eine chronische Diarrhoe (Sands 2004, Lennard-Jones 1997). Eine Dauer von mehr als sechs Wochen gilt als angemessen zur Abgrenzung von selbstlimitierenden infektiösen Diarrhöen (Lennard-Jones 1997, AGA-Guidelines 1999). Bei etwa 10% der Patienten ist keine Diarrhoe vorhanden. **Subfebrile Temperaturen** treten häufig auf. Höhere Temperaturen können auf Komplikationen, wie einen Abszeß, hinweisen. Kolikartige Abdominalschmerzen sind unabhängig vom Befallsmuster des MC oft vorhanden. Bei dem häufigen Befall der Ileozökalregion treten Schmerzen eher *rechtsseitig* auf, verglichen mit der CU, die häufiger zu *linksseitigen Schmerzen* führt. Häufig finden sich oropharyngeale Symptome in Form ausgeprägter Schleimhautödeme der Lippen und erythematöser Schleimhautläsionen. Außerdem klagen die Patienten über schmerzhafte Ulzera, Fissuren und persistierende oder rezidivierende Aphthen.

**Fisteln und Abszesse** finden sich bei *60% der MC-Patienten*. Die Fistelgänge sind oft entzündlich verändert und schmerzempfindlich. Häufig sind perianale und enterokutane Fisteln. Bei 10% der Patienten sind bereits bei Diagnosestellung perianale Fisteln vorhanden (Schwartz 2002). Enteroenterale Fisteln können asymptomatisch bleiben. Enterovesikale Fisteln führen zu rezidivierenden Blasenentzündungen und Pneumaturie. Retroperitoneale Fisteln können zu einem Psoasabszeß oder einer Ureterobstruktion führen. Bei enterovaginalen Fisteln kann es zu vaginalem Stuhlabgang und Dyspareunie kommen. Im Bereich von ausgedehnteren chronischen Fisteln, die auch „fuchsbauartige“ Fistelsysteme bilden können, oder im Bereich von Abszessen können sich entzündliche, oft tastbare *Konglomerattumore* ausbilden.

**Stenosen und Strikturen** werden bei *30-50% der MC-Patienten* im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen. Es finden sich klinisch und radiologisch Bilder des Subileus und Ileus, teilweise mit chronischem oder chronisch-rezidivierendem Verlauf.

Der häufig von den Patienten beklagte *Gewichtsverlust* kann einerseits Ausdruck eines Malabsorptionssyndroms sein, andererseits kommt es bei den Patienten ebenfalls häufig zu Vermeidungsstrategien mit Nahrungskarenz auf Grund postprandialer Schmerzen.

Bei Kindern und Jugendlichen kann eine MC-bedingte *Wachstumsstörung* vorliegen.



Der Beginn der Erkrankung ist oft schleichend. Gastrointestinale Symptome können zu Beginn ganz fehlen. Das Ausmaß der Beschwerden ist individuell sehr unterschiedlich. MC-Patienten können bereits viele Jahre vor Diagnosestellung an entsprechenden Symptomen leiden. So wurde in einer Studie gezeigt, daß im Durchschnitt bereits 7,7 Jahre vor Diagnosestellung Symptome einer Darmerkrankung vorhanden waren (Pimental 2000).

### 1.5.3 Extraintestinale Manifestationen und Begleiterkrankungen

Bei den extraintestinalen Manifestationen handelt es sich um Erkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes, bei denen ein Zusammenhang mit der CED besteht oder vermutet werden muß. Sie werden bei 20-40% der CED-Patienten festgestellt (Kethu 2006, Ricart 2004). Zu den extraintestinalen Krankheitsmanifestationen werden heute folgende Krankheiten gerechnet: *Dermatopathien wie **Erythema nodosum**, Pyoderma gangraenosum, endogene Ekzeme, entzündliche Augenerkrankungen wie Uveitis, Keratitis, Episkleritis und Retrobulbärneuritis, entzündliche Gelenkerkrankungen wie Arthritis, Sakroiliitis, ankylosierende Spondylitis, Vaskulitiden, Glomerulonephritiden, Primär Sklerosierende Cholangitis und bronchopulmonale Funktionsstörungen.* Eine wichtige Rolle spielen auch extraintestinale Begleiterkrankungen wie *Cholelithiasis und Nephrolithiasis*, sowie nicht krankheitsspezifische Komplikationen wie *thromboembolische Komplikationen, Amyloidose und Osteoporose.*

Eine ankylosierende Spondylitis wird bei bis zu 26% (Bernstein 2001, Scarpa 1992), eine Sakroiliitis in bis zu 24% der Patienten mit CU gefunden (de Vlam 2000). Die Prävalenz der Spondylarthritiden wird in Deutschland mit 14% angegeben (Protzer 1996). Eine Sacroiliitis läßt sich mit sensitiven Methoden bei bis zu 30% der MC-Patienten nachweisen, ist aber nur bei 3% symptomatisch (Scott 1990). Arthralgien treten bei 15-45% der MC-Patienten intermittierend im Krankheitsverlauf auf (Orchard 1998).

Eine gefährliche Komplikation der CU ist die **Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)**. 2-10% der Patienten mit CU haben eine PSC, bis zu 80% der Patienten mit PSC leiden an einer CU (Bernstein 2001, Olsson 1991).

Die *Autoimmunhepatitis* ist eine seltene Begleiterkrankung der CU und kann in Form eines Überlappungssyndroms mit einer PSC auftreten (Olsson 1991).

Typische Hautmanifestationen der CED sind **Erythema nodosum** (14-19% der Patienten) und *Pyoderma gangraenosum* (1-2% der Patienten) (Greenstein 1976).



Als extraintestinale Manifestationen treten die anteriore Uveitis (Iritis/Iridocyclitis) und die Episcleritis bei Patienten mit CED auf.

Die Häufigkeit einer **Osteoporose** bei Patienten mit CU schwankt zwischen 7% und 18%, eine Osteopenie liegt bei 34-67% der Patienten vor (Bernstein 2003). Es treten ischämische und aseptische Knochennekrosen auf. Als Risikofaktoren für die Entstehung der Osteoporose gelten die längerfristige Steroidtherapie und die chronisch entzündliche Krankheitsaktivität (Vestergaard 2000).

Neben den genannten und definierten extraintestinalen Manifestationen gibt es noch weitere weniger gut beschriebene Manifestationen im Bereich der Lunge (Chronische Bronchitis, Alveolitis, Lungenfibrose), dem Herzen (Perikarditis, Myokarditis), Pankreas (akute und chronische Pankreatitis) und Nieren, sowie neurologische Manifestationen wie Polyneuropathien, Polyradikulopathien und Myelopathien. Zusätzlich treten im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger Gallensteine, Nierensteine sowie thromboembolische Komplikationen auf (Adler 2003, Solem 2004).

Bei bis zu 57% der CED-Patienten konnten pathologische Lungenfunktionswerte festgestellt werden (Kuzela 1999).

CED-Patienten haben ein dreifach erhöhtes Risiko, eine **tiefe Venenthrombose** oder eine **Lungenembolie** zu entwickeln (Bernstein 2001).

Patienten mit CU haben ein erhöhtes Risiko, psychische Störungen wie Angst und Depressionen zu entwickeln. Diese können sehr frühzeitig nach oder bereits vor Diagnosestellung auftreten (Kurina 2001).

Die Ursache und Lokalisation der extraintestinalen Manifestationen der CED sind nicht eindeutig bekannt, liegen jedoch vermutlich in einer gemeinsamen genetischen Prädisposition. Eine iatrogene Ursache sollte immer in Betracht gezogen und die aktuelle Therapie überdacht werden (Storch 2003).

#### **1.5.4 Kolorektales Karzinom**

Das Risiko an einem **kolorektalen Karzinom** zu erkranken ist bei einer CU im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht (Gilat 1988, Gyde 1988). Es steigt mit der Ausdehnung und der Dauer der Erkrankung an und wird durch das Vorhandensein einer *Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC)* zusätzlich erhöht (Soetikno 2002). Nach einer Metaanalyse beträgt die Prävalenz des kolorektalen Karzinoms bei CU-Patienten 3,7% (Eaden 2001). Hiernach lag die Inzidenzrate für das kolorektale Karzinom nach einer

Erkrankungsdauer von 10 Jahren bei 2,1%, nach einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren bei 17,8% und nach einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren bei 17,8%.

Mit Ausnahme des Cholangiokarzinoms (Mellemkjaer 1995) treten extraintestinale Karzinome nicht gehäuft bei CU-Patienten auf.

Beim MC treten gastrointestinale Malignome mit <1% aller MC-Patienten deutlich seltener auf als bei der CU. Beim MC treten gehäuft auch Dünndarmkarzinome und anorektale Karzinome auf. Bei frühem Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr ist das Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln, gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 20-50 erhöht. MC-Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Tumor zu erkranken (Bernstein 2001).

## 1.6 Komplikationen

Einige Komplikationen der CED wurden bereits oben besprochen. Weitere wichtige Komplikationen sind **massive Blutungen, Stenosen, freie Perforationen, Infektionen und Sepsis, sowie Gewichtsverlust**. Enteroenterale, enterokutane, enterovesikale oder anorektale **Fisteln** finden sich vor allem beim MC. Beim **toxischen Megakolon**, einer akuten fulminanten Verlaufsform mit Peritonitis und multipler Perforationsgefahr, liegt eine extreme Kolondilatation vor. Besonders häufig ist das Colon transversum betroffen.

Bei Auftreten der CED im **Kindesalter** ist mit **Wachstumsstörungen** zu rechnen.

CED gehen mit einem erhöhten **Krebsrisiko** einher. Bei den CED-assoziierten malignen Tumoren handelt es sich überwiegend um Karzinome. Die Karzinomentstehung erfolgt aus heutiger Sicht auf dem Boden einer *Dysplasie-Karzinom-Sequenz*.

## 1.7 Diagnose

Im Vordergrund steht eine gezielte Anamnese mit entsprechender Klinik. Hierbei können auch schleichende Gewichtsabnahme, subfebrile Temperaturen und eine chronische Anämie bei jungen Erwachsenen auf eine CED hinweisen. Eine Inspektion und digitale Untersuchung des Rektums sollte erfolgen. Auf hinweisende *extraintestinale Manifestationen* ist zu achten. **Die Zusammenschau von klinischem Krankheitsverlauf, endoskopischem Befund sowie der Histologie liefert die sicherste Diagnose. Ein Beweistest für CED existiert nicht.**

Laborchemisch sind in Abhängigkeit von der Akuität der Erkrankung die Entzündungsparameter Leukozyten, BSG und CRP erhöht. Teilweise kommt es jedoch zu keinem Anstieg des CRP. Häufig finden wir eine **Anämie**.

Eine bakteriologische Stuhluntersuchung zum Ausschluß einer *infektiösen Darmerkrankung* sollte erfolgen.

Zur Diagnosesicherung ist eine *Kontrollendoskopie mit Biopsien* in einem Intervall erforderlich. Die histopathologische Diagnostik sollte immer Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluß von intraepithelialen Neoplasien einschließen.

Eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsien sollte bei differentialdiagnostischem Verdacht auf einen MC, oder entsprechender klinischer Symptomatik durchgeführt werden.

Zur Abgrenzung einer CU von einem MC kann ein MR-Enteroklysma, CT-Sellink oder ein konventionelles Enteroklysma durchgeführt werden.

Da vorliegende Beschwerden auch durch Komplikationen wie Abszesse, Fisteln, Gallensteine, Nierensteine und deren Komplikationen sowie Medikamenten-nebenwirkungen bedingt sein können, ist möglicherweise eine breite Palette weiterer diagnostischer Verfahren je nach klinischer Situation erforderlich.

### **1.7.1 Colitis ulcerosa**

Bei akutem Schub ist häufig eine Rektoskopie mit Biopsien zur Diagnosestellung ausreichend. Eine komplette Koloskopie kann zu einem späteren Zeitpunkt zur Feststellung der Ausdehnung erfolgen. Meist läßt sich die Diagnose mittels Biopsien sichern. Einen spezifischen Histologie-Befund gibt es nicht. Anhand von *Stufenbiopsien* ist die Diagnosestellung mit einer Spezifität und Sensitivität von 80% möglich (Bentley 2002). Als histopathologische Charakteristika sind für die biopsische Diagnostik hervorzuheben: *kontinuierliche Störung der Kryptenarchitektur, Kryptenatrophie, Plasmozytose im basalen Schleimhautstroma, Paneth-Zell-Metaplasie jenseits der rechten Flexur, Muzinverlust im Randbereich der Ulzeration sowie kontinuierliche und diffuse Infiltration der Mukosa durch Lymphozyten und Plasmazellen* (Tanaka 1999).

Sonographisch läßt sich teilweise eine verdickte Darmschlinge nachweisen. Die *Sonographie* gewinnt zunehmend an Bedeutung zur Differentialdiagnose, zum Ausschluß von Komplikationen und zur Verlaufsbeobachtung.

### 1.7.2 Morbus Crohn

Eine Ileokoloskopie mit *Segmentbiopsien* ist unbedingter Bestandteil der Diagnostik. Zu berücksichtigen ist, daß sich der morphologische Aspekt eines MC bei länger bestehender Erkrankung verändert. Dies macht eine Zusammenschau von Anamnese, Verlauf und Morphologie notwendig. Der transabdominelle Ultraschall nimmt einen wichtigen Platz ein im Nachweis von Abszessen, Fisteln oder Stenosen.

### 1.8 Aktivitätsindizes

Um die Krankheitsaktivität verschiedener CED-Patienten vergleichen zu können wurden verschiedene Aktivitätsindizes entwickelt. Diese Indizes haben nur bedingt Bedeutung für den klinischen Alltag. Sie sind allerdings Standardmeßinstrument für Studien.

Wesentlicher Bestandteil der Auswertung war die Erhebung der entsprechenden Aktivitätsindizes. Bei der CU erfaßt der **Truelove-Index** als historischer Index die Stuhlfrequenz, Blut im Stuhl, Fieber, Tachykardie, Anämie und die BSG. Deutlich umfangreicher ist der **Rachmilewitz-Index**, der neben klinischen auch endoskopische Parameter berücksichtigt.

Beim MC ist der bekannteste Aktivitätsindex der **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)**, der auch als *Best-Index* bezeichnet wird. Die **Wien-Klassifikation des MC**, bei der eine Einteilung des MC in 24 Subgruppen möglich ist, konnte sich bislang nicht durchsetzen.

## 1.9 Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch steht die Abgrenzung von CU und MC im Vordergrund. Eine Differenzierung der endoskopischen Befunde bei CU und MC findet sich in Tabelle 1.

<b>Colitis ulcerosa</b>	<b>Morbus Crohn</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hyperämie, Schleimhautödeme</li> <li>○ Vermehrte Verletzlichkeit, Kontaktblutungen</li> <li>○ Gestörte Gefäßzeichnung</li> <li>○ Granulierte Schleimhaut</li> <li>○ Kontinuierlicher Befall</li> <li>○ Rektumbefall</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aphtoide Schleimhautläsionen</li> <li>○ Schneckenfraßulzera, scharf begrenzt</li> <li>○ Kopfsteinpflasterrelief</li> <li>○ Strikturen, Stenosen, Fisteln</li> <li>○ Skip lesions, diskontinuierlicher Befall</li> <li>○ Ulzera im terminalen Ileum</li> </ul>

**Tabelle 1: Endoskopische Befunde bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn**

Die histologische Diagnosesicherung ist anzustreben. Der Nachweis von Fisteln und Abszessen läßt vor allem an einen MC denken.

In etwa 10% der Fälle ist eine sichere Differenzierung zwischen CU und MC nicht möglich. Man spricht hier von einer **Colitis indeterminata**.

Beim *Unterbauchschmerz* sollte insbesondere auch an eine **Adnexitis**, **Ovarialzysten**, möglicherweise mit Stieldrehung oder rupturiert, eine **Extrauterin gravidität** sowie an **Uretersteine** gedacht werden. Beim rechtsseitigen Unterbauchschmerz ist insbesondere der MC abzugrenzen von einer **Appendizitis**. Beim linksseitigen Unterbauchschmerz ist insbesondere die CU abzugrenzen von einer **Divertikulitis**.

Zu denken ist außerdem an eine Strahlenkolitis sowie an einen Kolonkarzinom. Da bei einer CED und hier vor allem bei der CU eine erhöhte Karzinominzidenz festgestellt wird, stellt dies auch im Verlauf bei zuvor gesicherter CED eine wichtige Differentialdiagnose der Erkrankung dar.

Des weiteren sind gegebenenfalls **infektiöse Kolitiden** durch Salmonellen, Escherichia coli, Shigellen, Campylobacter und Yersinien auszuschließen.

An eine **Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis** durch *Clostridium difficile* ist zu denken. Bei Immunsupprimierten und AIDS-Patienten ist an Infektionen durch Kryptosporidien, CMV und andere, sowie an eine medikamenteninduzierte Diarrhoe zu denken.

Insbesondere bei älteren Patienten sollte eine **ischämische Kolitis** ausgeschlossen werden. Zu denken ist außerdem an eine *Nahrungsmittelallergie* sowie an eine *Glutensensitive Enteropathie*.

Folgende Differentialdiagnosen sollten bei *muskuloskelettalen Beschwerden* bedacht werden: Septische Arthritis, Sakroiliitis oder Spondylitis, Steroidmyopathie, Osteoporose, hypertrophe Osteoarthropathie mit Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern, avaskuläre Osteonekrose und gelenknahes Erythema nodosum.

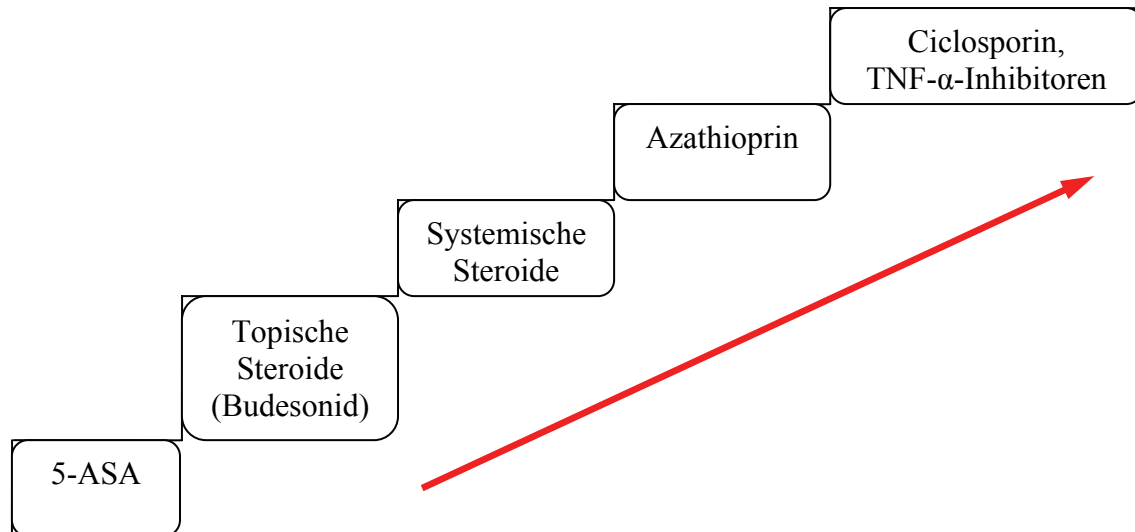
## 1.10 Therapie

Aufgrund der nach wie vor unbekanntem Ätiologie der CED können diese nicht kausal therapiert werden. Die Behandlung beruht meist auf einer *unspezifischen Hemmung der Entzündungsreaktion der Mukosa*.

Die Therapie erfolgt in einem sogenannten **Stufenmodell**. Danach wird die Therapie mit **Aminosalicylaten (5-ASA-Präparate)** begonnen. Erfolgt hierauf kein ausreichendes Ansprechen, folgen **topische Glukokortikoide** wie Budesonid, sofern diese für das Befallsmuster geeignet sind. Als nächste Option kommen **systemische Steroide** zum Einsatz. Des Weiteren werden potentere Immunsuppressiva wie **Azathioprin** und Methotrexat eingesetzt. Als ultima ratio kommen Medikamente wie **Ciclosporin, Infliximab, Adalimumab oder Certolizumab** zum Einsatz. (Schölmerich 2001) (Abbildung 1)

Die Therapie muß individuell auf den jeweiligen Krankheitsverlauf der CU und des MC sowie auf die Ausprägung extraintestinaler Manifestationen abgestimmt werden.

Über die Hälfte der CED-Patienten in Deutschland wenden komplementäre und alternative Heilmethoden an. Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie, (relatives) Therapieversagen, Ängste und subjektiver Gewinn sowie der Wunsch, eine Steroidtherapie zu beenden, werden als häufigste Gründe hierfür beschrieben (Langhorst 2005, Joos 2006).



**Abbildung 1: Stufentherapie bei Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen**

Da Nebenwirkungen der CED-Therapie zum Teil erhebliche Konsequenzen bis hin zur vitalen Bedrohung mit sich bringen, soll im Hinblick auf die Thematik dieser Arbeit nachfolgend auch auf potentielle Nebenwirkungen eingegangen werden.

### 1.10.1 Aminosalicylate

Die erste Stufe der CED-Therapie bilden vor allem bei der CU die 5-Aminosalicylsäurepräparate (5-ASA / Mesalazin). 5-ASA-Präparate haben eine *geringere antiinflammatorische Wirkung als Glukokortikoide*. Damit ist bei klinischem Einsatz der therapeutische Effekt im akuten Schub weniger ausgeprägt, zur **Remissionserhaltung** vor allem **bei der CU** jedoch sehr nützlich. Bei geringer bis mittelgradiger MC-Aktivität kann die Therapie mit 5-ASA-Präparaten begonnen werden. Es liegen gute Daten zur Remissionserhaltung bei MC mit 5-ASA-Präparaten vor, jedoch sind sie auch in der Remissionserhaltung bei MC wesentlich weniger effektiv als bei CU. Der Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung ist unbekannt.

Als **Nebenwirkungen** können 5-ASA-Präparate eine *Pankreatitis* und *interstitielle Nephritis* verursachen. Weitere Nebenwirkungen der 5-ASA-Präparate sind Exanthem, Diarrhoe, Alveolitis, Perikarditis/Pleuritis und Myokarditis. Klinisch wichtig sind eine ausreichende Dosierung im akuten Schub und eine reduzierte Dosis zur Rezidivprophylaxe (Nikolaus 2005). Die Applikation kann oral oder rektal erfolgen.

### 1.10.2 Glukokortikoide

Da **systemische Steroide** mit einem erheblichen *Nebenwirkungsspektrum* behaftet sind, wird nach Möglichkeit im Rahmen der *Stufentherapie bei CED* zuerst ein Therapieversuch mit **topischen Steroiden** durchgeführt. Dies setzt die Kenntnis der Entität der CED und des Befallsmusters voraus. Bei der **CU** mit typischerweise einem Befall des distalen Kolons kommen rektale Applikationen mit *Klysmen* zum Einsatz. Beim **MC** mit typischerweise ileozökalem Befall bieten sich *verkapselte Präparate* mit Freisetzung im terminalen Ileum an. Das seit der European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS) (Malchow 1984) und der National Cooperative Crohn's Disease Study (NCDS) (Best 1976) etablierte Schema beginnt die systemische Steroidtherapie mit 1mg Prednisolonäquivalent/kgKG, gefolgt von einer wöchentlichen Dosisreduktion. Die Dosisreduktion sollte sich nach klinischem Ansprechen und Verlauf richten. Eine Langzeitprophylaxe mit Glukokortikoiden ist nicht sinnvoll und birgt zudem erhebliche unerwünschte **Nebenwirkungen** wie Stammfettsucht, Mondgesicht, Striae, Akne, Hirsutismus, Haarausfall, Myopathie, arterielle Hypertonie, Infektionen, Glukoseintoleranz, Hypogonadismus, Gewichtszunahme mit Ödemen und Osteoporose. Mit dem Einsatz von Budesonid, einem topisch wirksamen Steroid, wird versucht, die Nebenwirkungsrate zu reduzieren. Glukokortikoide wirken rasch innerhalb von Tagen, ihre Applikation kann intravenös, oral oder rektal als Klyisma erfolgen. Allgemein wird davon ausgegangen, daß zwischen 30% und 50% der hochdosierten Steroidtherapien in einen glukokortikoidrefraktären Verlauf einmünden. Außerdem sind bei einer immunsuppressiven Dauertherapie mit Steroiden an die erheblichen, zum Teil tödlichen, Nebenwirkungen zu denken. (Nikolaus 2005)

### 1.10.3 Immunmodulatoren und Immunsuppressiva

Die immunmodulierende Therapie mit Medikamenten wie Azathioprin, seinem Metaboliten 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Ciclosporin und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ist insbesondere bei Patienten mit chronisch-aktivem Verlauf wichtig (Nikolaus 2005).

#### **Azathioprin**

Gelingt es nicht durch andere konservative Therapiemaßnahmen eine dauerhafte Remission der CED ohne Kortikoide oder mit einer maximalen Prednisondosis von 5-10 mg/d zu erzielen, ist eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder



6-Mercaptopurin sinnvoll (Fraser 2002). Azathioprin bzw. sein Metabolit 6-Mercaptopurin hemmen die Purinsynthese und somit die Zellteilung. Ein Nachteil der oralen Therapie ist, daß die *Wirkung erst nach etwa 6-24 Wochen* eintritt (Candy 1995). Daher ist initial meist eine zusätzliche Kombinationsbehandlung notwendig. Erweist sich die Therapie als wirksam, sollte sie *über mindestens vier Jahre* fortgesetzt werden (Bouhnik 1996). Wichtige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Unverträglichkeit, Pankreatitis (3,3%), Hepatitis sowie Knochenmarkssuppression.

### **Methotrexat**

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und hemmt die Zellteilung. Es findet Anwendung beim *steroidrefraktären MC zur Remissionsinduktion und -erhaltung*. Auch bei der CU hat sich die Substanz als wirksam erwiesen (Nikolaus 2005). Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe, Stomatitis, Haarausfall, Leukopenie, interstitielle Pneumonie, sowie teratogene Wirkung.

### **Ciclosporin**

Es konnte gezeigt werden, daß Ciclosporin mit gutem Effekt bei Fällen einer fulminanten, ansonsten therapierefraktären CU eingesetzt wurde und in etwa der Hälfte der Fälle mittelfristig eine *notwendige Kolektomie verhindert werden konnte* (Lichtiger 1994). Die Therapie kann oral und intravenös erfolgen. Probleme können die weitreichende Immunsuppression und die Nephrotoxizität darstellen (Nikolaus 2005) mit Nierenfunktionsstörungen bei 10-50% der Patienten. Weitere Nebenwirkungen sind Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hyperkaliämie, arterielle Hypertonie (15-40%), Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Leberfunktionsstörung, Thrombozytopenie, Hypertrichose, Muskelkrämpfe, Myalgie, opportunistische Infektionen, Parästhesien, Müdigkeit, Tremor (10-20%) und Cephalgie (bis 15%). Bei chronischer Ciclosporin-Therapie wird eine gesteigerte Zahl maligner Erkrankungen diskutiert (Feagan 1994).

### **TNF- $\alpha$ -Antikörper – Infliximab, Adalimumab, Certolizumab**

Bei CED und vor allem beim MC findet man im entzündlich veränderten Gewebe aktivierte Makrophagen, die **Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** freisetzen. TNF- $\alpha$  ist an Entzündungsreaktionen beteiligt und moduliert die zelluläre Immunantwort. Mit der Entwicklung von Antikörpern gegen TNF- $\alpha$  hat sich für CED eine Therapieform etabliert,

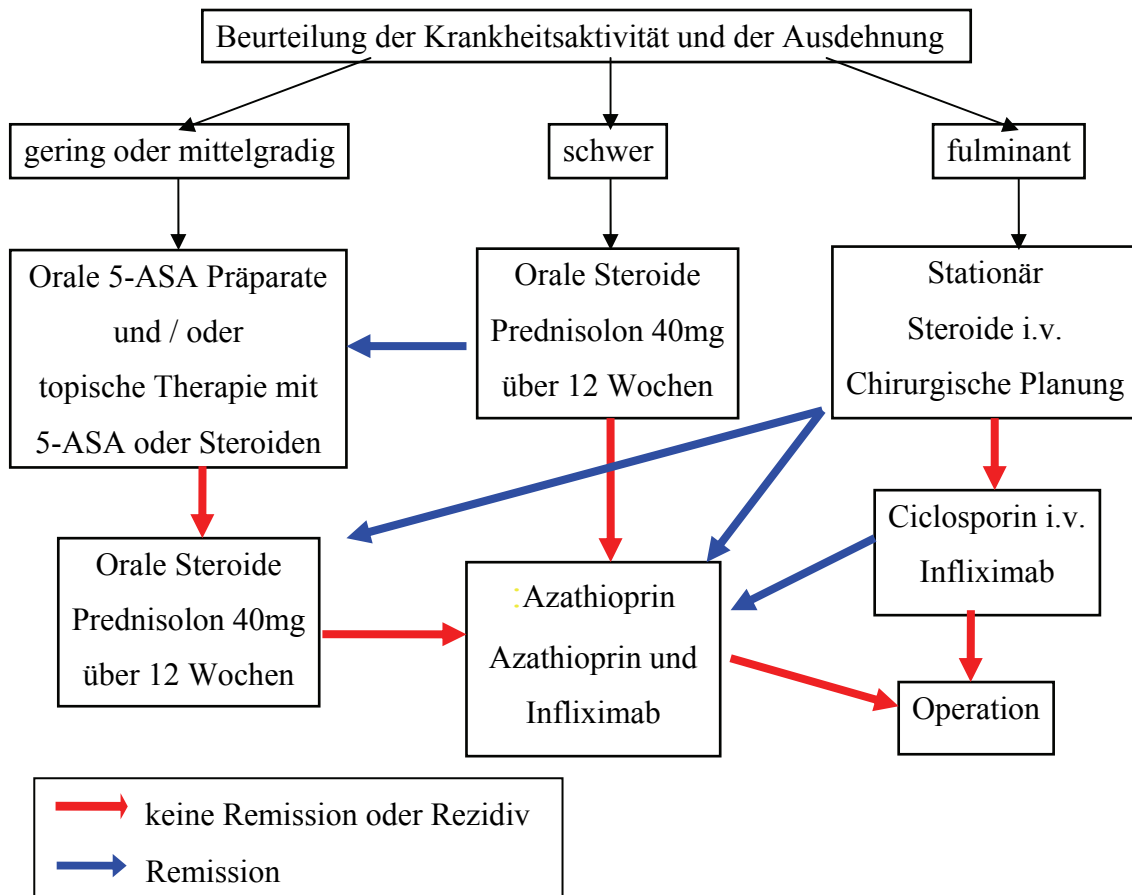
die bereits zuvor erfolgreich bei *rheumatoider Arthritis* zum Einsatz kam. Bislang kommen bei CED die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren **Infliximab** und **Adalimumab** zum Einsatz.

**Infliximab** kommt bei Patienten mit chronisch aktivem MC zur Induktion einer Remission oder bei Fistelbildung zum Einsatz (Akobeng, Cochrane Review 2004), (Schreiber 2001, Hanauer 2002), sowie bei mittelschwerer und schwerer CU. Wichtige **Nebenwirkungen** sind zum Teil *schwerste und opportunistische Infektionen und Sepsis*, Bronchitis, Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Leberfunktionsstörungen, Urtikaria und Pruritis sowie die Entwicklung von *Antikörpern gegen Infliximab* bei bis zu 40% der therapierten Patienten.

Seit Juni 2007 ist **Adalimumab** europaweit für die Therapie des schwergradigen, aktiven MC zugelassen. Adalimumab kann vom Patienten mittels eines Pens selbst appliziert werden. Für **Certolizumab pegol** wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Agency) im November 2007 ein negatives Votum zum Antrag zur Zulassung für die Therapie des aktiven MC abgegeben. Ausschlaggebend für diese Entscheidung war zum einen die noch nicht hinreichend nachgewiesene Wirksamkeit des Präparates, zum anderen Sicherheitsbedenken, unter anderem wegen erhöhter Blutungsneigung und schwerer Infektionen. In der Schweiz wurde Certolizumab im September 2007 zur Therapie des MC zugelassen. Auch Certolizumab kann subkutan appliziert werden.

#### **1.10.4 Behandlungsalgorithmus bei Colitis ulcerosa**

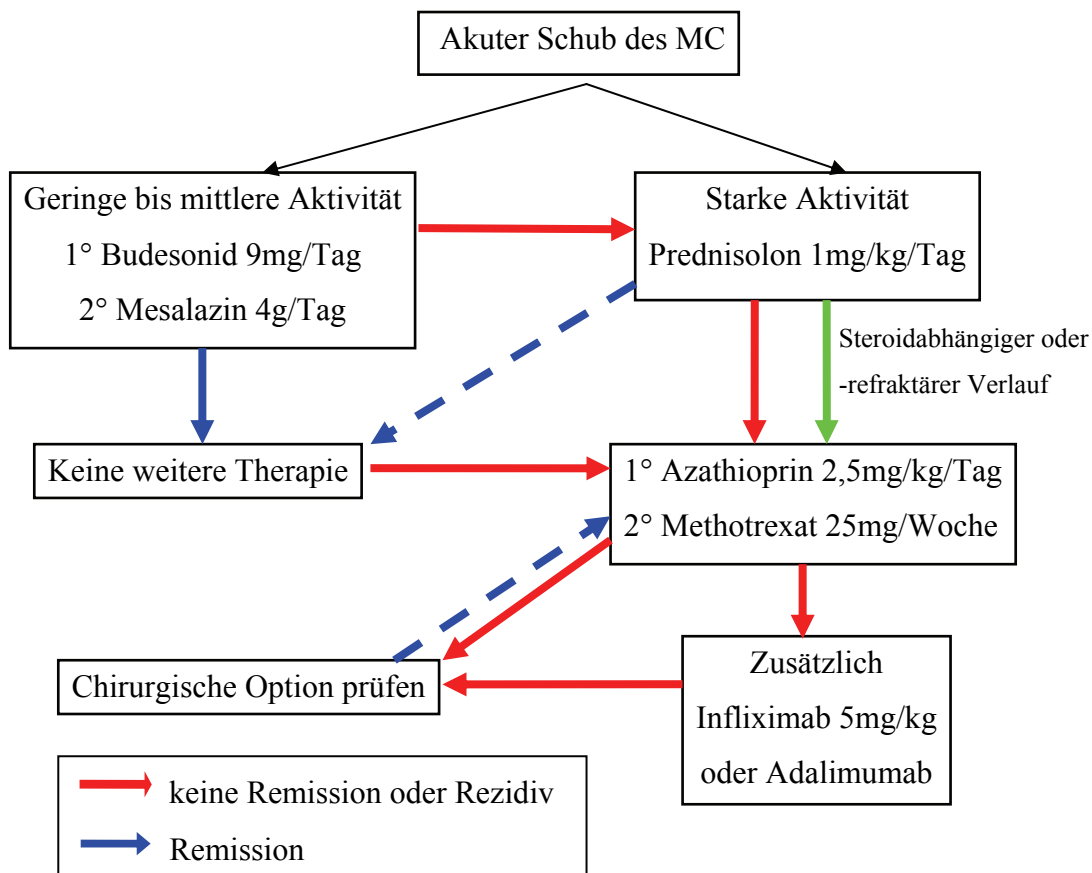
In Abbildung 2 findet sich ein vereinfachter Behandlungsalgorithmus zur Therapie der aktiven CU. Die Therapie muß jeweils individuell auf den jeweiligen Krankheitsverlauf, die Dauer der Erkrankung und die Ausprägung extraintestinaler Manifestationen abgestimmt werden.



**Abbildung 2: Vereinfachter Algorithmus zur Therapie der Colitis ulcerosa**

### 1.10.5 Behandlungsalgorithmus bei Morbus Crohn

Da der MC weder medikamentös noch chirurgisch heilbar ist, hat die Therapie folgende Ziele: Verbesserung der Lebensqualität und der Symptomatik, Vermeidung oder Minimierung von Therapienebenwirkungen. In Abbildung 3 findet sich ein vereinfachter Behandlungsalgorithmus zur Therapie des aktiven MC. Die Therapie muß jeweils individuell auf den jeweiligen Krankheitsverlauf, die Dauer der Erkrankung und die Ausprägung extraintestinaler Manifestationen abgestimmt werden.



**Abbildung 3: Vereinfachter Algorithmus zur Therapie des Morbus Crohn**

## 1.11 Operationsindikation

Im Hinblick auf die Thematik dieser Arbeit soll auch auf die Notwendigkeit der operativen Therapie bei CED eingegangen werden.

### 1.11.1 Colitis ulcerosa

Die **freie und gedeckte Perforation** stellt eine Notfallindikation dar. Bei der freien oder gedeckten Perforation als schwerste Komplikation der toxischen Verlaufsform der CU beträgt die Mortalität derzeit bis zu 20% (Nicholls 2002) im Gegensatz zum nicht perforierten toxischen Megakolon mit 4%. In der Hälfte der Fälle geht der Perforation jedoch kein Megakolon voraus. Auch die vital bedrohliche Blutung trotz maximaler konservativer Therapie stellt eine Notfallindikation für eine Operation dar. Die Inzidenz der schweren Blutung beträgt bis zu 5% (Berg 2002).

Der medikamentös-therapierefraktäre fulminante Schub, die Ausbildung eines therapierefraktären toxischen Megakolons sowie eine anhaltende therapierefraktäre Blutung stellen eine dringliche Operationsindikation dar.

*Wachstumsstörungen* bei Kindern und Jugendlichen trotz adäquater konservativer Therapie können ebenfalls eine Operationsindikation darstellen.

Gelegentlich kann ein langanhaltender Verlauf mit heftigen rezidivierenden Schüben eine Operationsindikation darstellen. Die früher regelhafte Kolektomie bei CU nach 10-jährigem Verlauf wegen eines erhöhten Karzinomrisikos ist zugunsten häufiger koloskopischer und bioptischer Kontrollen vielfach verlassen.

### **1.11.2 Morbus Crohn**

Die **freie und gedeckte Perforation** stellt eine Notfallindikation dar. Der medikamentös-therapierefraktäre fulminante Schub, die Ausbildung eines therapierefraktären toxischen Megakolons sowie eine anhaltende therapierefraktäre Blutung stellen eine dringliche Operationsindikation dar. Eine absolute Operationsindikation besteht bei hohen enterokutanen Fisteln mit erheblichen Dünndarmverlusten, bei enterovesikalen Fisteln und bei retroperitonealen blind endenden Fisteln. Eine relative Operationsindikation besteht bei enterovaginalen Fisteln. Ein therapierefraktärer Subileus bei vorhandener Stenose stellt eine Operationsindikation dar.

## **1.12 Prognose**

Eine wichtige Frage im Arzt-Patienten-Gespräch ist die Frage nach der Prognose der CED, letztlich auch *quoad vitam*. Die Lebenserwartung für Patienten mit CED war früher im Vergleich zu heute deutlich reduziert. Studien zur Mortalität von CED-Patienten liefern widersprüchliche Daten. Letztendlich ist die Frage der Lebenserwartung von CED-Patienten nicht eindeutig geklärt.

### **1.12.1 Colitis ulcerosa**

Die CU ist eine chronisch rezidivierende Entzündung, welche schubweise verläuft. Dementsprechend kommt es mit andauerndem Krankheitsverlauf häufig zu einem *progredienten Funktionsverlust des Darmes*. Andererseits kann es bei sehr milden Verläufen zur fast vollständigen Abheilung der Schleimhaut kommen. Zu vital

bedrohlichen Komplikationen kann es kommen im Rahmen von *Perforationen, toxischem Megakolon, unstillbarer Blutung, nach Karzinomentstehung sowie durch die Therapie*.

Die akute fulminante CU, die zu etwa 5% auftritt, ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer hohen Letalität. In einzelnen Kollektiven wird berichtet, daß bis zu 40% der Patienten mit einer schweren Kolitis innerhalb der ersten 5 Jahre versterben. Die Ausbildung eines toxischen Megakolons ist mit einer Letalität von etwa 20-30% behaftet. Bei mildereren Verläufen ist die Prognose entsprechend günstiger und bei alleinigem, komplikationslosem Befall des Rektums ist die Lebenserwartung entsprechend der von Gesunden. Da ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht, werden Patienten mit einer CU regelmäßigen Kontrollen unterworfen.

### **1.12.2 Morbus Crohn**

Beim typischen Verlauf des MC wechseln akute Schübe mit Phasen der Remission. Bei 10-20% der Patienten folgt dem ersten Schub eine lange Remissionsphase (Farmer 1985). Eine dauerhafte Vermeidung weiterer Krankheitsschübe durch Operation ist, anders als bei der CU, nicht möglich. Obwohl keine Heilung erzielt werden kann, haben MC-Patienten möglicherweise die gleiche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung. Studien zur Lebenserwartung von MC-Patienten liefern sehr unterschiedliche Daten und spiegeln damit das bunte Bild des MC und unterschiedlicher Behandlungsmethoden wieder. Auch sind die unterschiedlichen Studienpopulationen, sowie verschiedene Nachbeobachtungszeiten zu berücksichtigen. So berichten verschiedene Studien von Mortalitätszahlen bei MC, die um bis zu einem Faktor 1,5 erhöht sind (Canavan 2007, Probert 1992). Zur Klärung der Mortalität bei CED-Patienten dient unter anderem diese Arbeit.

### **1.13 Besonderheiten**

Durch die variablen Gründe einer Einweisung auf eine Intensivstation bei CED und unterschiedliche Behandlungskonzepte anderer Kliniken, werden Patienten häufig auf verschiedensten chirurgischen, anästhesistischen oder anderen Intensivstationen betreut und therapiert. Durch die außergewöhnliche Situation im Klinikum Rechts der Isar, München, über die gastroenterologische Intensivstation 2/11 zu verfügen, werden hier nicht-operative intensivpflichtige CED-Patienten nahezu ausschließlich auf dieser Intensivstation mit hoher Expertise versorgt. Dadurch sind die erhobenen Daten von besonderer Qualität und Aussagekraft. Zudem ergibt sich aus der Situation als

Universitätsklinikum, daß vorwiegend schwerstkranke Patienten intensivmedizinisch versorgt werden und entsprechend in dieser Arbeit Eingang gefunden haben, wie später noch genauer dargelegt.

Da die genaue Ätiologie der CED nicht bekannt ist sowie bei entsprechendem Nebenwirkungsspektrum der Therapie und bei eingeschränkter Compliance der CED-Patienten, stellt sich die Frage nach einem **Zuviel oder Zuwenig an Therapie**. Dies wird in der vorliegenden Studie an den Aufnahmen von CED-Patienten auf Intensivstation genauer betrachtet und untersucht.

Wenn im Zentrum jeglichen ärztlichen Bemühens der Patient mit seiner Krankheit steht, so auch dessen Fragen zur CED. Fragen wie „was sind CED überhaupt“, „wie häufig sind sie“, wurden bereits hinreichend erläutert. An erster Stelle steht häufig die Frage nach den Ursachen der Erkrankung, ob die Krankheit genetisch bedingt ist, ob sie durch Umwelteinflüsse oder Ernährungsgewohnheiten entstanden ist. An zweiter Stelle steht bei CED-Patienten häufig die Frage nach der Heilbarkeit und nach der Lebenserwartung. Diese Frage ist bisher nicht hinreichend geklärt und es liegen widersprüchliche Daten hierzu vor. Die vorliegende Studie wird diese Frage untersuchen. Nach dem Stand der vorgenommenen Literaturrecherchen liegen zur Intensivtherapie bei CED bislang keine Studien vor. Von Interesse sind weiterhin Fragen wie „muß ich immer Medikamente nehmen“, „wie sieht die Behandlung aus“, „muß ich operiert werden“. In dieser Arbeit werden daher Nutzen und Gefahren sowie Indikation und Outcome der Therapie mit Immunsuppressiva analysiert.

## 2 Zielsetzung und Fragestellung

Zielsetzung dieser Studie war es, Ursachen, Inzidenz und Prognose der Intensivaufenthalte von Patienten mit CED zu ermitteln. Es sollten **prognostische Faktoren** für den klinischen Verlauf intensivpflichtiger CED-Patienten evaluiert werden. Hierbei sollten Zusammenhänge zwischen epidemiologischen sowie klinischen Parametern und **vitalbedrohlichen Komplikationen** untersucht werden. Insbesondere sollte untersucht werden, welchen Einfluß

- das Alter bei Erstdiagnose der CED und bei Intensivaufnahme,
- eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation,
- Laborwerte bei Intensivaufnahme sowie
- die Krankheitsentität und
- die Krankheitsaktivität

hatten, auf das *Risiko zu versterben* oder ein *Organversagen* zu entwickeln sowie auf die *Verweildauer auf Intensivstation*. Dabei sollte die Annahme überprüft werden, daß CED-Patienten in früheren Jahren vor allem wegen **Komplikationen der CED** intensivpflichtig wurden, in heutiger Zeit vor allem wegen **Komplikationen der Therapie**. In diesem Zusammenhang sollten die *Risiken und Gefahren der immunsuppressiven Therapie* untersucht werden. Hieraus sollten entsprechende Schlußfolgerungen für die Therapie von CED-Patienten und zum Einsatz von Immunsuppressiva erfolgen. Die Risiken des Einsatzes einer Pharmakotherapie und die Risiken die damit verbunden sind, eine Therapie zu unterlassen, sollten hier untersucht werden. Dadurch kann das ärztliche Vorgehen und die Therapie für CED-Patienten nachhaltig verbessert werden.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Untersuchungskollektiv

Grundlage der vorliegenden Arbeit waren 6.071 Aufnahmen auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TU München im Zeitraum von 1991 bis Januar 2008. Von diesen 6.071 Aufnahmen wurden die Krankenunterlagen der 36 Aufenthalte von 28 Patienten mit CED ausgewertet und analysiert. Einschluß fanden alle CED-Patienten, die auf der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 im Zeitraum von 1991 bis Januar 2008 intensivmedizinisch versorgt wurden. Von 1991 bis 1995 wurden die Daten retrospektiv, ab 1996 prospektiv erhoben. Somit wurden 81% aller Fälle prospektiv erhoben.

### 3.2 Untersuchungsablauf

Mit Hilfe der Aufnahmebücher („Renner“) der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TU München des Klinikums Rechts der Isar wurden im Zeitraum von 1991 bis Januar 2008 von den insgesamt 6.071 *Intensivaufnahmen* die Patientenaufnahmen mit einer CED ermittelt. Von diesen Patienten wurden die entsprechenden Krankenakten im *Krankenblattarchiv* des Klinikums Rechts der Isar herausgesucht. Außerdem wurden die Daten aus *elektronischen Patientenakten* erhoben. Als Datenquelle diente die gesamte Krankenakte, insbesondere aber Kadex / Tagesprogramm, Laborberichte, histologische, endoskopische, radiologische und sonographische Befunde, Anamnesebogen und Arztbriefe. Durch den großen untersuchten Zeitraum waren ausgiebige Recherchen notwendig, um die Krankenakten vollständig zu erhalten. Bei den vorliegenden schwerst kranken Patienten waren zum Großteil ausgesprochen umfangreiche Patientenakten zu sichten und auszuwerten, um die entsprechende Datenerhebung durchführen zu können.

Weiterhin erfolgten umfangreiche *Befragungen* der primär in die Behandlung involvierten Ärzte, insbesondere *Herrn OA PD Dr. Wolfgang Huber*, der im Rahmen seiner Tätigkeit als betreuender Arzt auf Intensivstation 2/11 und der CED-Ambulanz praktisch über den gesamten Beobachtungszeitraum alle Patienten persönlich betreute. Außerdem wurden Patienten durch den Autor direkt am Krankenbett befragt und im Rahmen von Famulatur und Praktischem Jahr mit ärztlich versorgt.

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte zunächst anhand eines vom Autor erstellten strukturierten Bogens zur systematischen Datenerhebung aus den vorliegenden Krankenakten (Anhang 8). Die **strukturierte Aktenanalyse** umfaßte den Zeitraum von 1991 bis Januar 2008. Es wurde der bisherige Verlauf der CED, der Verlauf vor Intensivaufnahme, die Intensivaufnahme und der Verlauf, sowie die Therapie auf Intensivstation erhoben. Weiterhin wurden der *CDAI* und der *Rachmilewitz-Index* ermittelt. Aufgrund der umfangreichen Recherchen konnten die relevanten Patientendaten vollständig erhoben werden.

Die Daten wurden anschließend anonymisiert und für die statistische Analyse in die Programme Excel und SPSS übertragen und ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums Rechts der Isar der TU München (IMSE)*.

### **3.3 Aktivitätsindizes und CED-ICU-Index**

Wesentlicher Bestandteil der Auswertung war die Erhebung der entsprechenden Aktivitätsindizes. Die Aktivitätsindizes wurden vom Autor ermittelt. Nachdem diese häufig sehr hohe Werte aufwiesen, wurden sie nach Erhebung nochmals sorgfältig überprüft, in Einzelfällen auch mehrmals.

#### **3.3.1 Rachmilewitz-Index bei Colitis ulcerosa**

Bei Patienten mit CU wurde der **Rachmilewitz-Index** erhoben, der neben *klinischen* auch *endoskopische Parameter* berücksichtigt. Er erfaßt im endoskopischen Teil granulierte Schleimhaut, das Gefäßmuster, die Schleimhautvulnerabilität und Mukosaschäden. Im klinischen Teil werden die Anzahl der Stühle pro Woche, Blut im Stuhl, das Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Fieber, extraintestinale Manifestationen sowie die BSG oder der Hb erfaßt. Der Rachmilewitz-Index errechnet sich aus der Summe aller Punkte. *Ab Werten > 5 liegt eine klinische Aktivität vor.*

Der Bogen dieser Arbeit zur Erfassung des Rachmilewitz-Indexes bei CU ist in Abbildung 4 zu sehen.

		<b>Punkte</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>I. Endoskopischer Teil</b>			
Granulierte Schleimhaut	nein	0	
	ja	2	
Gefäßmuster	normal	0	
	verstrichen / bizarr	1	
	völlig fehlend	2	
Schleimhautvulnerabilität	keine	0	
	Kontaktblutung	2	
	Spontanblutung	4	
Mukosaschaden: Schleim, Fibrin, Exsudat, Erosionen oder Ulcera	kein	0	
	wenig	2	
	ausgeprägt	4	
<b>II. Klinischer Teil</b>			
Zahl der Stühle pro Woche	< 18	0	
	18 – 35	1	
	36 – 60	2	
	> 60	3	
Blut im Stuhl	kein	0	
	wenig	2	
	viel	4	
Einschätzung des Allgemeinbefindens durch den Untersucher	gut	0	
	durchschnittlich	1	
	schlecht	2	
	sehr schlecht	3	
Bauchschmerzen / Krämpfe	keine	0	
	leichte	1	
	mäßige	2	
	starke	3	
Fieber durch Colitis ulcerosa	37°C – 38°C	0	
	> 38°C	3	
Extraintestinale Manifestationen	Iritis	3	
	Erythema nodosum	3	
	Arthritis	3	
Laborbefunde	BSG > 50 nach 1h	1	
	BSG > 100 nach 1h	2	
	Hb < 10 g/dl	4	
<b>Summe</b>			

Abbildung 4: Bogen zur Ermittlung des Rachmilewitz-Indexes bei Colitis ulcerosa

### 3.3.2 Crohn's Disease Activity Index – CDAI bei Morbus Crohn

Beim MC verhalten sich die klinischen Zeichen mit Anzahl der Diarrhöen, Schmerzen, Gewichtsverlust und die entzündliche Aktivität mit Fieber und Laborveränderungen nicht immer parallel. So kann beispielsweise eine Stenose auch ohne wesentliche entzündliche Aktivität erhebliche Schmerzen verursachen. Daher wurden Indizes entwickelt, die sowohl die subjektive Schwere als auch die entzündliche Aktivität der Erkrankung objektivierbar und reproduzierbar widerspiegeln und vergleichbar machen. Der bekannteste Aktivitätsindex ist der **Crohn's Disease Activity Index, CDAI**. Dieser wurde 1976 von *William R. Best* für die National Cooperative Crohn's Disease Study entwickelt (Best 1976). Er wird daher auch als *Best-Index* bezeichnet.

*Bei Patienten mit MC wurde der CDAI erhoben.* Der CDAI schließt folgende *subjektive Beschwerdeangaben* ein: Allgemeinbefinden, Anzahl der Diarrhöen und Intensität der Bauchschmerzen. Diese Angaben werden in Summe für die vorausgegangenen sieben Tage erhoben. Die *objektiven medizinischen Parameter* des CDAI sind: MC-assoziierte gastrointestinale und extraintestinale Symptome und Komplikationen, Resistenz im Abdomen, symptomatische Durchfallbehandlung, der Hämatokrit sowie das aktuelle Körpergewicht in Relation zum Standardgewicht. Subjektive und objektive Befunde werden zu einem gewichteten Summenwert verrechnet.

Bei einem CDAI <150 liegt eine ruhende Erkrankung beziehungsweise Remission vor,  
bei einem CDAI >150 eine aktive Erkrankung,  
bei einem CDAI >300 ein schwerer akuter Schub und  
bei einem CDAI >450 liegt ein sehr schwerer Schub vor.

Der Bogen dieser Studie zur Erfassung des CDAI bei MC ist in Abbildung 5 zu sehen.

Symptom	Vorliegen	Koeffizient	Ergebnis	
Anzahl der Durchfälle	der letzten Woche	x 2		
Grad der Bauschmerzen [1]	Wochensumme der täglichen Schmerzgrade	x 5		
Allgemeinbefinden [2]	Summe der täglichen Grade der letzten Woche	x 7		
andere Symptome	Arthritis, Gelenkschmerzen	1 x 20		
	Iritis, Uveitis	1 x 20		
	Erythema nodosum	1 x 20		
	Pyoderma gangränosum	1 x 20		
	Stomatitis aphtosa	1 x 20		
	Analfissur, -fisteln, -abszeß	1 x 20		
	andere Fisteln	1 x 20		
	Fieber > 37,5°C	1 x 20		
	Symptomatische Durchfallbehandlung (Loperamid, Opiumtropfen o.a.)	Falls ja:	1 x 30	
	Resistenz im Abdomen	nein            0	x 10	
fraglich        2		x 10		
sicher           5		x 10		
Hämatokrit (negativer Wert möglich)	Frauen: 42 minus Hkt	x 6		
	Männer: 47 minus Hkt	x 6		
Gewicht (negativer Wert möglich)	1 - (Gewicht/Standardgewicht) 1 - (	x 100		
<b>Summe</b>				

[1] Grad der Bauchschmerzen: 0 keine, 1 leicht, 2 mäßig, 3 stark

[2] Allgemeinbefinden: 0 gut, 1 nicht ganz gut, 2 schlecht, 3 sehr schlecht, 4 unerträglich

**Abbildung 5: Erfassungsbogen zur Ermittlung des CDAI bei Morbus Crohn**

### 3.3.3 Die Wien-Klassifikation bei Morbus Crohn

Beim MC handelt es sich aufgrund des unterschiedlichen Befallsmusters, beispielsweise mit Befall des Dickdarms oder des Dünndarms, und der unterschiedlichen Verläufe um ein *vielfältiges Krankheitsbild*. Für eine exakte Beschreibung der Erkrankung ist daher eine einfache und reproduzierbare Klassifikation notwendig. 1998 wurde von einem internationalen Expertengremium die Wien-Klassifikation des MC eingeführt. Diese Klassifikation hat das Ziel, Patientensubgruppen nach *objektivierbaren Variablen der Erkrankung* zu definieren, um so eine Homogenität von Patientengruppen in klinischen Studien zu erreichen. Bei der Wien-Klassifikation ist eine Einteilung des MC in 24 Subgruppen möglich. Die Wien-Klassifikation konnte sich bislang nicht durchsetzen. Sie wurde in dieser Studie bei Patienten mit Morbus Crohn erhoben.

Ein Beispiel der Tabelle zur Erfassung der Wien-Klassifikation für die Patienten dieser Arbeit findet sich im Anhang (S.136).

### 3.3.4 CED-ICU-Index für CED-Patienten auf Intensivstation

Um eine Vergleichbarkeit der Fälle zu ermöglichen und eine sinnvolle statistische Auswertung durchführen zu können, wurde im Rahmen dieser Dissertation für beide CED-Entitäten aus Rachmilewitz-Index bei CU und CDAI bei MC ein neuer Aktivitätsindex geschaffen, der **CED-ICU-Index**. Dies wurde notwendig, um die in dieser Arbeit aufgenommenen *schwerstkranken Patienten unterschiedlicher Krankheitsentitäten* gleichermaßen abbilden zu können.

Der CED-ICU-Index erfaßt sowohl CU als auch MC und ist auf intensivpflichtige Patienten ausgerichtet, so daß eine Differenzierung von schweren Schüben ermöglicht wird. Der CED-ICU-Index kann die Werte eins und zwei annehmen. Die Zuordnung findet folgendermaßen statt:

**CED-ICU-Index:**    **1 = Rachmilewitz-Index <26 / CDAI <450**  
                          **2 = Rachmilewitz-Index ≥26 / CDAI ≥450**

### 3.4 Auswertung der Todesfälle

Da in der vorliegenden Studie die **Mortalität** im Zusammenhang mit der CED untersucht werden sollte, wurden in den entsprechenden Analysen und Untersuchungen nur die Fälle erfaßt, die auch *CED-bedingt* verstorben waren. Im Kapitel 4.6.6 werden die nicht CED-bedingt Verstorbenen beschrieben und erläutert.

### 3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows (Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte, Quartilswerte und Standardabweichungen berechnet sowie Spannweiten (Min- und Max-Werte) angegeben.

Um bivariate Zusammenhänge zwischen kategorialen Merkmalen zu prüfen wurde der  $\chi^2$ -Test verwendet. Waren die asymptotischen Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt, kam der exakte Test von Fisher zum Einsatz. Mittelwertvergleiche kontinuierlicher Merkmale zwischen zwei unabhängigen Untersuchungsgruppen wurden mit Hilfe des t-Tests vorgenommen. Bei nicht normal verteilten quantitativen Merkmalen wurde alternativ der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Im Rahmen uni- sowie multivariabler Ereignisanalysen wurden logistische Regressionsmodelle berechnet und resultierende Schätzungen für Chancenverhältnisse (odds ratios) mit 95% Konfidenzintervallen angegeben. Effektschätzungen wurden im Zuge multipler Regressionsanalysen für die möglichen Störgrößen Alter und Geschlecht adjustiert.

Der Spearman Korrelationskoeffizient ( $\rho$ ) wurde verwendet, um Korrelationen zwischen metrischen Meßgrößen zu quantifizieren. Um bivariate und multiple lineare Zusammenhänge zu modellieren wurden ferner Berechnungen linearer Regressionsmodelle vorgenommen. Im Zuge dieser Regressionsanalysen wurden für nicht normalverteilte Zielgrößen log-Transformationen vorgenommen, um die notwendigen Modell-Vorraussetzungen zu erfüllen.

Mit Hilfe von Quartil-Diagrammen (Box-Plots) wurden Verteilungen quantitativer Untersuchungsgrößen dargestellt. Für die Illustration von Häufigkeitsverteilungen in den betrachteten Patientengruppen wurden verschiedene Arten von Balkendiagrammen verwendet. Streudiagramme sollen den bivariaten Zusammenhang quantitativer Merkmale illustrieren.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankenunterlagen der **Aufnahmen von 36 Patienten mit CED** auf Intensivstation ausgewertet. Einschluß in die Analyse fanden alle CED-Patienten, die in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TU München auf der *gastroenterologischen Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar* intensivmedizinisch versorgt wurden. In der Zeit von 1991 bis Januar 2008 wurden insgesamt **6.071 Patienten auf dieser Intensivstation** aufgenommen. Davon erfolgten 36 Aufnahmen bei oder wegen CED. Dies ergibt einen Mittelwert von **0,6% ± 0,6**. Von 1991 bis 1995 wurden die Daten retrospektiv, von 1996 bis 2008 prospektiv erhoben. Somit wurden 81% aller Fälle prospektiv erhoben.

Als Grundlage für die Analysen zu den Ursachen der Intensivaufnahmen, der Mortalität, von Organversagen sowie der Verweildauer auf Intensivstation wird nachfolgend zuerst das Patientenkollektiv sowie epidemiologische Parameter beschrieben und ausgewertet. Hierzu wurden Alter und Geschlecht, die Krankheitsentität, die Dauer der Erkrankung, extraintestinale Manifestationen und Komplikationen sowie die bisherige CED-Therapie deskriptiv analysiert.

#### 4.1.1 CED, Alters- und Geschlechtsverteilung, Größe, Gewicht und BMI

##### Anzahl der Fälle und der Patienten

Auf der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 wurden von 1991 bis Januar 2008 insgesamt 36 Aufenthalte von 28 Patienten mit CED versorgt. Davon litten **24 Fälle (67%)** und 17 Patienten (61%) an einer CU sowie **12 Fälle (33%)** und 11 Patienten (39%) an einem MC. (Abbildung 6)

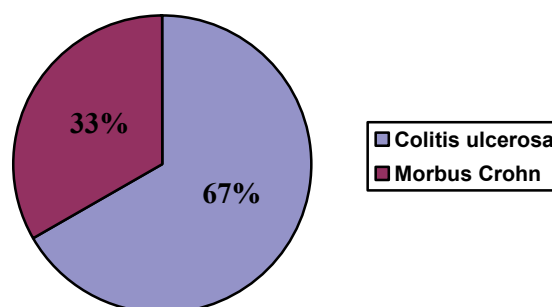


Abbildung 6: Verteilung der CED-Aufnahmen auf Intensivstation 2/11

### Alter bei Erstdiagnose

Das **mediane Alter bei Erstdiagnose der CED** lag bei allen untersuchten CED-Patienten bei **25 Jahren**, bei den CU-Patienten bei 24,5 Jahren, bei den MC-Patienten bei 28 Jahren. Das niedrigste Alter bei Erstdiagnose einer CED betrug *12 Jahre*, das höchste Alter lag bei *77 Jahren*. Die früheste Erstdiagnose wurde 1969 im 16. Lebensjahr und die späteste 2006 im 24. und 69. Lebensjahr gestellt. Es fällt auf, daß die *Altersgruppe der 11-20-jährigen bei Erstdiagnose* mit 33% der Fälle die größte Untergruppe darstellte, gefolgt von den 21-30-jährigen mit 25%. Bei 25 % der Patienten wurde die Erstdiagnose der CED im Alter von 51 bis 77 Jahren gestellt.

Bei der **CU** war die größte Untergruppe die Altersgruppe der *11-20-jährigen bei Erstdiagnose mit 33%*, gefolgt von den 21-30-jährigen mit 29%. Bei 33% der CU-Fälle wurde die Erstdiagnose im Alter von 51-77 Jahren gestellt.

Beim **MC** stellte die Altersgruppe der *31-40-jährigen bei Erstdiagnose mit 42%* die größte Untergruppe dar, gefolgt von den 11-20-jährigen mit 33%. Lediglich bei 8% der MC-Fälle wurde die Erstdiagnose mit einem Alter >40 Jahre gestellt.

Interessanterweise konnten somit **zwei Erkrankungsgipfel der Erstdiagnose einer CED** ermittelt werden. Der erste zwischen dem 16. und dem 35. Lebensjahr und ein zweiter zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Bei der **CU** konnten zwei Erkrankungsgipfel der Erstdiagnose festgestellt werden, zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr und zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Beim **MC** konnte ein Erkrankungsgipfel der Erstdiagnose zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr ermittelt werden. (Abbildung 7)

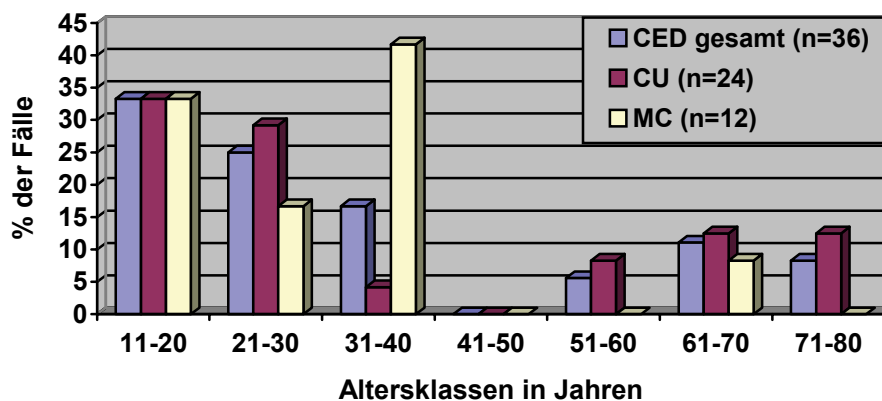
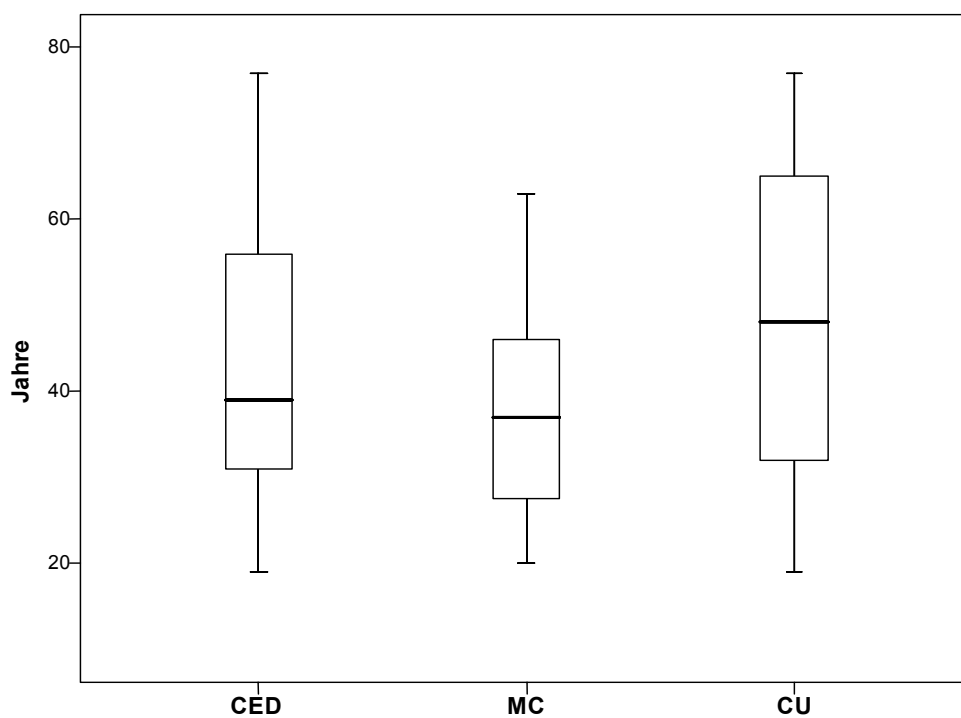


Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose der CED

**Alter bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11:**

Bei Aufnahme auf die Intensivstation 2/11 wiesen die CED-Patienten ein **medianes Alter von 39 Jahren** auf, der Mittelwert lag bei 44 Jahren  $\pm$  17,7. Das mediane Alter bei den CU-Patienten lag bei 48 Jahren, bei den MC-Patienten bei 37 Jahren. Das niedrigste Alter betrug 19 Jahre, das höchste Alter lag bei 77 Jahren (Abbildung 8). Der jüngste Patient war 1983, der älteste 1920 geboren worden. Die Altersgruppe der 31-40-jährigen stellte mit 31% aller Fälle die größte Untergruppe dar. 33% der Fälle waren bei Intensivaufnahme älter als 50 Jahre.



**Abbildung 8: Alter bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11**

### Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 36 Verläufe untersucht. Hiervon waren **20 Frauen (56%)** und **16 Männer (44%)**. Von den 20 Frauen litten 13 an einer CU (65%) und 7 an einem MC (35%). Von den 16 Männern litten 11 an einer CU (69%) und 5 an einem MC (31%). (Abbildung 9)

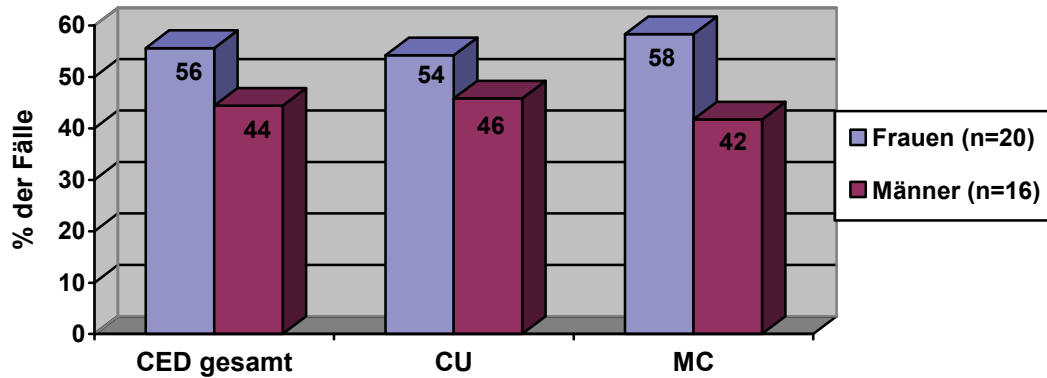


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung

### Größe und Gewicht

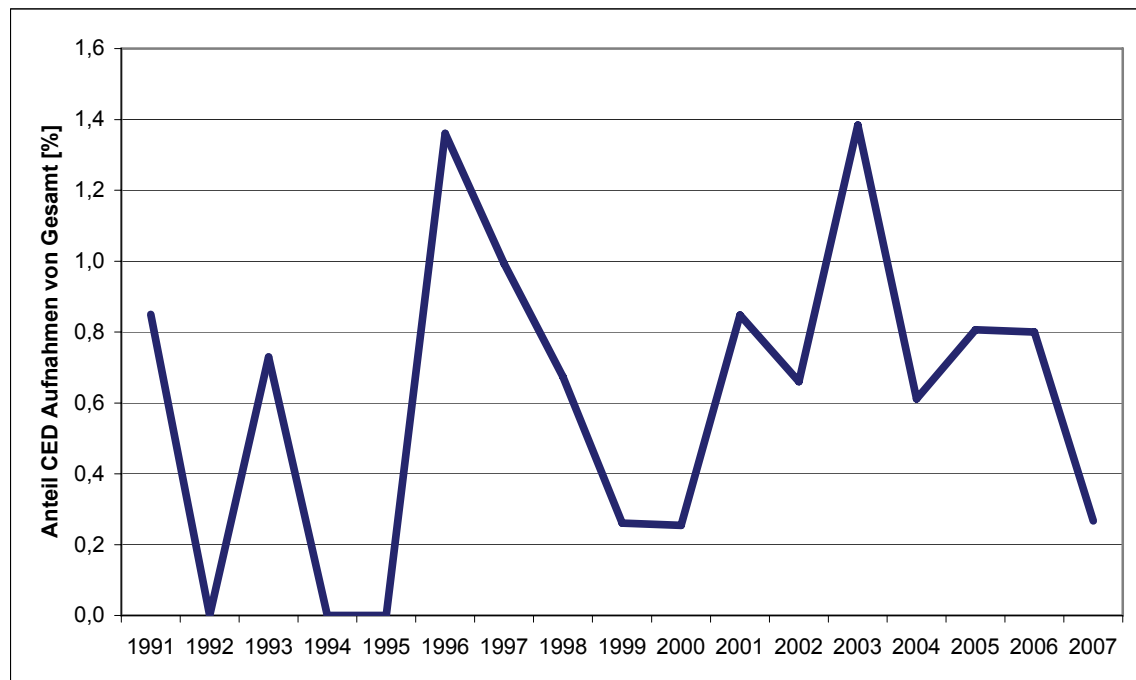
Die mediane Größe lag bei 1,70 m (Mittelwert 1,69 m  $\pm$  0,1). Das mediane Gewicht bei Intensivaufnahme lag bei 59,0 kg (Mittelwert 60,0 kg  $\pm$  13,2). Das **minimale Aufnahmegewicht betrug 40 kg**, das maximale 93 kg.

### BMI

Im Gesamtkollektiv wiesen die Aufnahmefälle einen **mittleren BMI von 21,0 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  4,5** auf (Median 20,6 kg/m<sup>2</sup>). Der BMI lag **minimal bei 14,6 kg/m<sup>2</sup>** und maximal bei 30,8 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.1.2 Inzidenz – Aufnahmen der Intensivstation 2/11

In der Zeit von 1991 bis Januar 2008 wurden auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar der TU München insgesamt **6.071 Patienten** aufgenommen. Hiervon litten 36 an einer CED. Dies sind **jährlich im Schnitt knapp 1%**. Der höchste Anteil wurde 1996 und 2003 erreicht mit 4 von 294 Aufnahmen (1,4%) und mit 4 von 289 Aufnahmen (1,4%). (Abbildung 10)



**Abbildung 10: Anteil der CED-Aufnahmen von den Gesamtaufnahmen auf Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar, München**

#### 4.1.3 Charakteristik der Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen

Zur Evaluierung des Risikoprofils wurden die Patienten weiterhin analysiert in Bezug auf die Erkrankungsdauer der CED bis zur Intensivaufnahme, zu extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen sowie zur früheren Pharmako- und operativen Therapie von der Erstdiagnose der CED bis zum Zeitpunkt des intensivpflichtigen Klinikaufenthaltes.

##### **Erkrankungsdauer der CED vor Aufnahme auf Intensivstation 2/11**

Die Erkrankungsdauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Aufnahme auf Intensivstation 2/11 lag bei einem Mittelwert von 9,9 Jahren  $\pm$  10,6 und betrug 0 bis 34 Jahre (Median 6,5 Jahre). Interessanterweise wurde bei *17% der Fälle* die Erstdiagnose

weniger als ein Jahr vor Intensivaufnahme oder auch erst bei dem entsprechenden intensivpflichtigen Klinikaufenthalt gestellt. Insgesamt 47% aller Fälle wurden in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung der CED intensivpflichtig. (Abbildung 11)

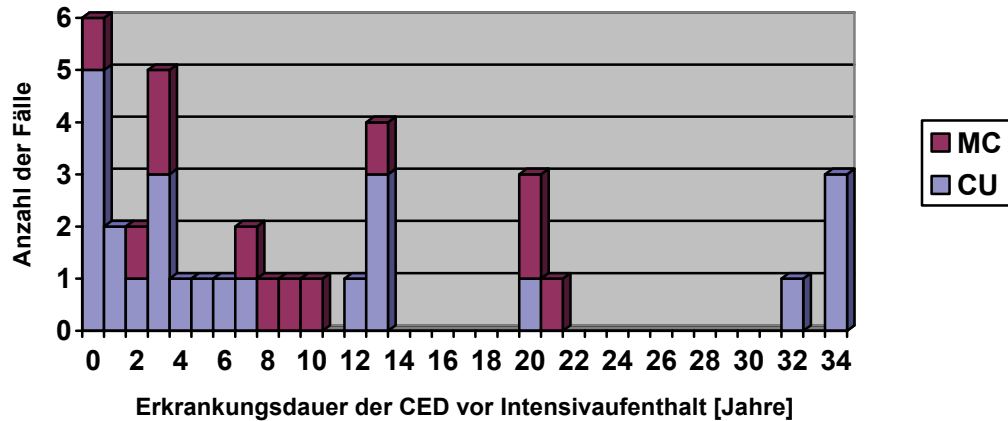


Abbildung 11: Erkrankungsdauer der CED vor Aufnahme auf Intensivstation 2/11

### Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

Bei 23 von 36 Fällen (64%) war mindestens eine extraintestinale Manifestation oder Komplikation bekannt oder konnte erhoben werden. Bei 58% der CU-Fälle und bei 75% der MC-Fälle waren extraintestinale Manifestationen oder Komplikationen erhoben worden. (Abbildung 12)

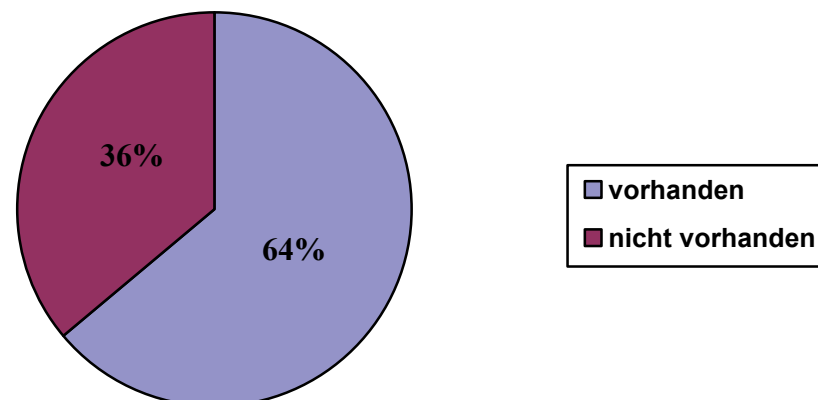
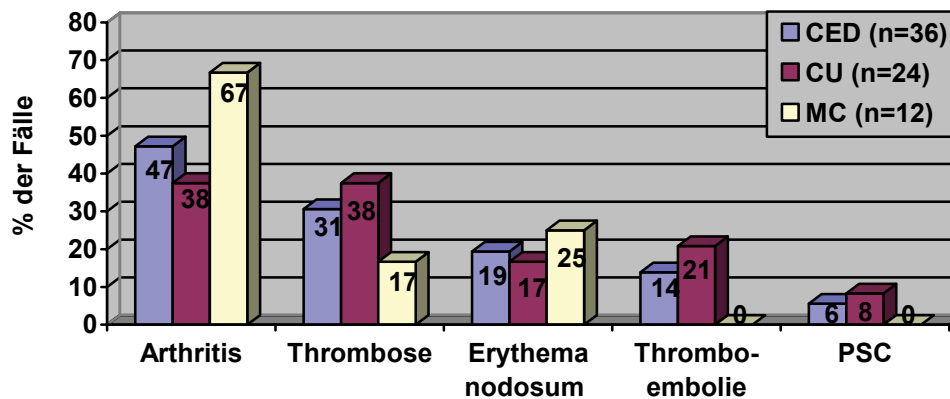


Abbildung 12: Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

### Charakteristik extraintestinaler Manifestationen und Komplikationen

Von den 23 Patienten mit extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen litten 17 an einer *Arthritis*. Somit hatten 47% aller Fälle und 74% der CED-Patienten mit extraintestinalen Manifestationen eine *Arthritis*. Bei elf Fällen war eine *Thrombose*, bei fünf eine *Thromboembolie* in der Vorgeschichte bekannt. Zwei CU-Patienten litten an einer *PSC*. (Abbildung 13)



**Abbildung 13: Charakteristik der extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen**

### Laufende oder frühere Pharmakotherapie mit Steroiden und 5-ASA-Präparaten

Bei dieser und der nachfolgenden Analyse zur Pharmakotherapie wurde der Zeitraum von Diagnosestellung der CED bis zum Zeitpunkt des intensivpflichtigen Klinikaufenthaltes untersucht, um später entsprechende Analysen zu den Risiken der eingesetzten Therapien durchführen zu können.

Von 36 Fällen hatten 29 Fälle (81%) eine laufende oder frühere Steroidtherapie erhalten. 25 Fälle (69%) hatten eine Therapie mit 5-ASA-Präparaten bekommen. 75% der CU-Fälle und 92% der MC-Fälle hatten eine laufende oder frühere Steroidtherapie erfahren. 67% der CU-Fälle und 75% der MC-Fälle hatten eine laufende oder frühere 5-ASA-Therapie erhalten. (Abbildung 14)

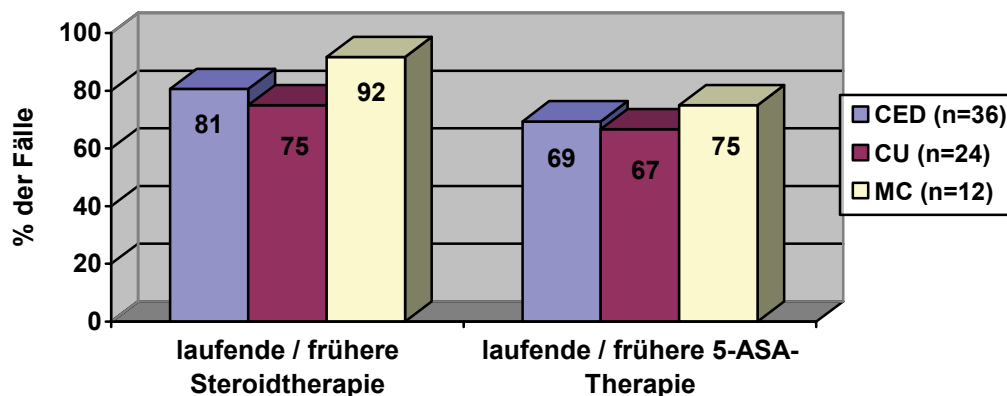


Abbildung 14: Laufende oder frühere Therapie mit Steroiden und 5-ASA-Präparaten

#### Laufende oder frühere intensivierete Pharmakotherapie vor Intensivaufenthalt

Von 36 Fällen hatten 12 Fälle (33%) eine frühere oder laufende Pharmakotherapie erhalten, die über Steroide und 5-ASA-Präparate hinausging. Von diesen 12 Fällen hatten bereits alle eine **Azathioprin**-Therapie erhalten. Außerdem hatten drei MC-Patienten eine **Infliximab**- und zwei CU-Patienten eine **Ciclosporin**-Therapie bekommen. 25% der CU-Fälle und 50% der MC-Fälle hatten bereits eine intensivierete Therapie erhalten. Hier wurde ausschließlich der Zeitraum von Erstdiagnose der CED bis zum intensivpflichtigen Klinikaufenthalt analysiert. Die Therapie während des Aufenthaltes auf Intensivstation 2/11 wird unter 4.3 untersucht. (Abbildung 15)

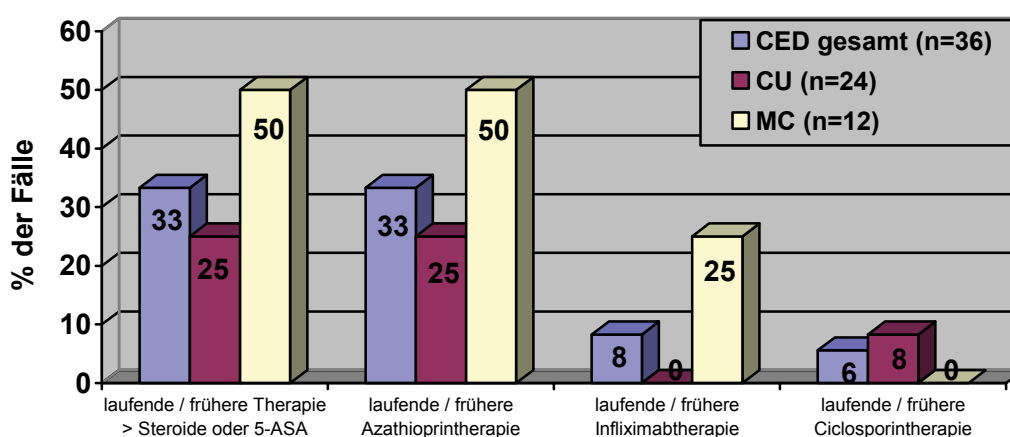


Abbildung 15: Laufende oder frühere intensivierete Pharmakotherapie



### **Frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation**

Bei 16 von 36 Fällen (44%) war vor dem intensivpflichtigen Klinikaufenthalt bereits mindestens eine gastrointestinale Operation auf Grund der CED durchgeführt worden. Hiervon entfielen 10 Patienten auf CU (62%) und 6 auf MC (38%). Damit waren 42% der CU-Fälle und 50% der MC-Fälle auf Grund der CED voroperiert. Zum Teil waren sehr umfangreiche und häufige Voroperationen durchgeführt worden.

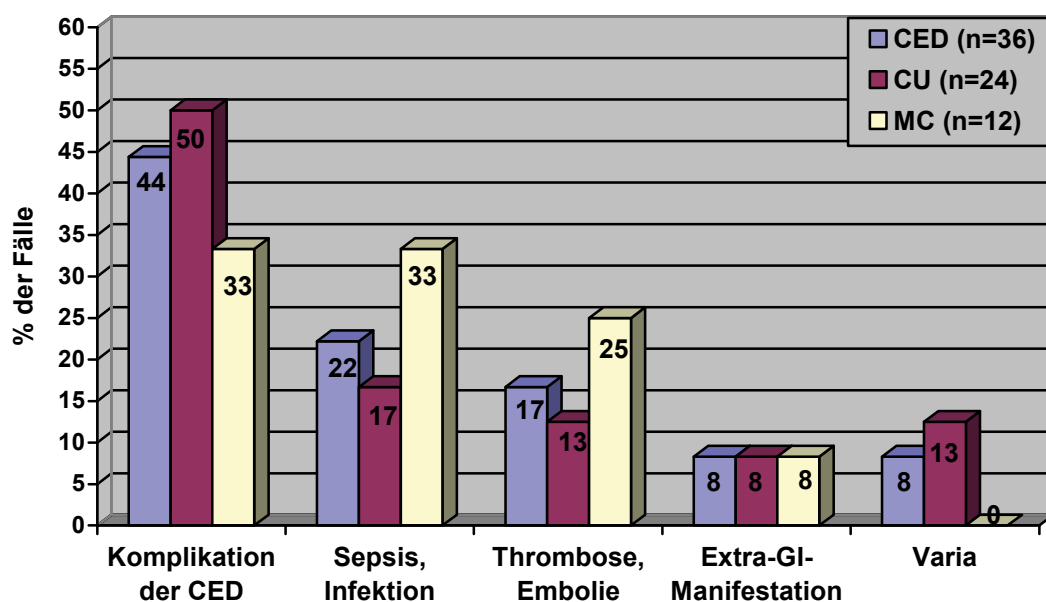
## **4.2 Aufnahme auf Intensivstation 2/11**

### **4.2.1 Aufnahmegrund auf Intensivstation**

Bemerkenswerterweise konnte der Grund der Aufnahmen auf Intensivstation in lediglich vier verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Die größte Gruppe mit 16 Fällen (45%) bildeten die **Komplikationen der CED**. Insgesamt acht Fälle (22%) wurden wegen einer **Sepsis** und sechs Fälle (17%) wegen einer **Thrombose** oder **Thromboembolie** aufgenommen. Drei Fälle (8%) wurden wegen **extraintestinaler Manifestationen** aufgenommen. Lediglich drei weitere Fälle (8%) konnten keiner dieser vier Gruppen zugeordnet werden (**Varia**). (Tabelle 2, Abbildung 16)

Aufnahmegrund	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
<b>Komplikation der CED (45%)</b>	Untere GI-Blutung Untere GI-Blutung bei Schub Akuter Schub	Akuter Schub Stenose, Ileus Perforation
<b>Sepsis (22%)</b>	Sepsis	Sepsis
<b>Thrombose, Embolie (17%)</b>	Lungenembolie TVT Verschluß der Arteria poplitea	Lungenembolie Thrombose V. jugularis int. Phlebothrombose bis zur V. cava inferior
<b>Extragastrointestinale Manifestation (8%)</b>	Komplikationen der PSC Starke Epistaxis bei Leberzirrhose	Z.n. TIPS-Anlage bei Leberzirrhose
<b>Varia (8%)</b>	Status epilepticus Akutes Leberversagen unklarer Genese	

**Tabelle 2: Die vier Gruppen der Ursachen der Aufnahme auf Intensivstation 2/11 bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit häufigen Beispielen + Varia**



**Abbildung 16: Aufnahmegrund auf Intensivstation 2/11**

Um den **Aufnahmegrund** der einzelnen Fälle genauer darzustellen und um einen Überblick über das Studienkollektiv zu erhalten, werden die Patienten *bei Intensivaufnahme* nachfolgend in den Tabellen 3-7 kurz charakterisiert. Die einzelnen Fälle sind in der linken Spalte benannt nach der Krankheitsentität, dem Jahr der Intensivaufnahme, dem Geschlecht sowie dem Alter bei Intensivaufnahme. Bei der *bisherigen oder früheren Therapie* wird die Therapie aufgeführt, die seit Diagnosestellung der CED bis zum Zeitpunkt des intensivpflichtigen Klinikaufenthaltes durchgeführt wurde. Angaben zu Laborwerten oder BMI beziehen sich, soweit nicht anders bezeichnet, auf die Werte bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11.

<b>Aufnahmegrund Intensivstation 2/11: Komplikationen der CED (45%)</b>	
CU 1991 W53	<b>Akuter Schub</b> einer CU. Gewichtsverlust 5 kg in einer Woche. ED der CU vor einem Jahr. Seither Therapie mit 5-ASA-Präparaten. Rachmilewitz-Index 22.
MC 1991 W39	<b>Dickdarmileus bei subtotaler Stenose des Colon transversum.</b> Intensivaufnahme postoperativ nach Anlage einer Zökalfistel. Erstdiagnose des MC zwei Jahre zuvor. Therapie bisher mit 5-ASA-Präparaten und systemischen Steroiden. CDAI 300. Wien Klassifikation A1L3B2 w1231.
CU 1996 M42	<b>Massive Hb- und kreislaufwirksame untere GI-Blutung bei akutem Schub einer CU.</b> ED 20 Jahre zuvor. Seit 6 Jahren keine Dauermedikation. Drei Jahre zuvor OP wegen einer Analfistel und eines Abszesses. Z.n. Reanimation bei Kammerflimmern 10 Tage vor Intensivstation sowie Z.n. Implantation eines ICD. Bei Intensivaufnahme stündlich blutige Stühle. Innerhalb zwei Wochen des Gesamtklinikaufenthaltes mußten 33 EK, 13 FFP und 2 TK verabreicht werden. Unter Ciclosporin rasche Besserung. Rachmilewitz-Index 27.
CU 1996 W33	<b>Hb-wirksame untere GI-Blutung bei akutem Schub einer CU. 18. SSW.</b> ED der CU 13 Jahre zuvor; seither fünf Schübe. Seit zwei Jahren weitgehend in Remission und keine Dauertherapie. Rachmilewitz-Index 23.
CU 1996 W33	<b>Hb-wirksame untere GI-Blutung bei akutem Schub einer CU. 21. SSW.</b> ED 13 Jahre zuvor. Seit zwei Jahren weitgehend in Remission. <b>BMI 16,2 kg/m<sup>2</sup>.</b> Rachmilewitz-Index 26.

CU 1996 W33	<b>Hb-wirksame untere GI-Blutung bei akutem Schub einer CU. 25. SSW.</b> Z.n. Candida-Sepsis, seit 2 Wochen Fieberschübe bis >39°C. Rasche Besserung unter Ciclosporin. Notsektio in der 26.SSW. Rachmilewitz-Index 24. Siehe Kasuistik 4.12.1
CU 1997 W77	<b>Rezidivierende untere GI-Blutung</b> bei Vollheparinisierung und Z.n. lokaler rtPA-Lyse bei Z.n. thromboembolischem Verschuß. <b>Rachmilewitz-Index 33.</b>
CU 1998 W31	<b>Akuter Schub</b> mit Hb- und kreislaufwirksamer unterer GI-Blutung. 20 Stühle/Tag. Bei Intensivaufnahme <b>21. SSW.</b> Bisher 5-ASA-Präparate. ED 6 Jahre vor Intensivaufenthalt. <b>Rachmilewitz-Index 31.</b> Siehe Kasuistik 4.12.2
CU 1999 M26	<b>Hb- und kreislaufwirksame GI-Blutung mit stark reduziertem AZ.</b> Leberzirrhose Child C bei <b>PSC</b> mit Ösophagusvarizen II°-III°. Z.n. Hemikolektomie rechts bei Adenokarzinom. ED der CU 7 Jahre zuvor. Bislang 5-ASA-Präparate und Langzeit-Steroidtherapie. Rachmilewitz-Index 25.
CU 2002 M19	<b>Kolon- und Blasenblutung.</b> Kreislaufinstabilität mit Massentransfusion perioperativ bei subtotaler Kolektomie mit Hb <5 g/dl. Erstdiagnose drei Jahre zuvor. Seitdem fünf Schübe die mit Steroiden therapiert wurden. <b>BMI 15,7 kg/m<sup>2</sup>.</b> Rachmilewitz-Index 25.
MC 2002 M31	Überwachung und weitergehende Therapie nach Dünndarmsegmentresektion, Abdominallavage, Appendektomie bei <b>Dünndarmileus</b> mit gedeckter Perforation und lokaler Unterbauchperitonitis. Seit 3 Jahren Azathioprin. MC seit 8 Jahren. Intensivaufnahme bewußtseinsgetrübt. BMI 16,7 kg/m <sup>2</sup> . CDAI 493. Wien-Klassifikation A1L1B3 m1232.
CU 2003 M49	<b>Elektrolytentgleisung mit massiver Hyperkaliämie</b> bei aktiver CU. Z.n. septischem MOV 10/2000. Hb 6,0 g/dl, Kalium 8,3 mmol/l. Rachmilewitz-Index 15.

MC 2004 M35	<b>Akuter Schub mit entzündlicher Stenose des terminalen Ileums</b> unter Mitbeteiligung von Zökum und Colon ascendens. AV-Reentry-Tachykardie bis 200/min. Steroidtherapie seit fünf Monaten, Azathioprin 100 mg seit zwei Monaten. Letzte acht Monate fünf Schübe. 5 kg Gewichtsverlust innerhalb der letzten fünf Monate. ED des MC zehn Jahre zuvor. Auf Intensivstation unter Marcumartherapie transfusionspflichtige GI-Blutung. <b>CDAI 620.</b> Wien-Klassifikation A1L3B2 m1231.
CU 2005 W23	<b>Massive untere GI-Blutung</b> mit Blutungsschock unter Heparin-, ASS- und Clopidogrel-Therapie bei Z.n. Reanimation nach akutem Vorderwandinfarkt mit Kammerflimmern 20 Tage zuvor. Z.n. SVT vor 1½ Monaten mit symptomatischer Epilepsie. Z.n. subtotaler Dünndarmresektion vor 27 Tagen. ED des MC drei Jahre zuvor. Bis zuletzt Cortisondauertherapie. Vor zwei Jahren Azathioprin abgesetzt bei hämolytischen Blutbildveränderungen. Auf Intensivstation gutes Ansprechen der Ciclosporin-Therapie. Hoher Analgetika-Verbrauch; bei Verlegung 5 Amp Dipidolor/24h. Rachmilewitz-Index 27.
MC 2006 W24	Akutes Abdomen bei <b>Dünndarmileus mit fibrinöser Peritonitis</b> . Bei Intensivaufnahme kotig erbrochen. Erstdiagnose des MC 13 Jahre vor Intensivaufnahme. Seit ½ Jahr Azathioprin 150 mg/d und Decortin H. Verlegung zur Sigmaresektion. CDAI 345. Wien-Klassifikation A1L3B3 w1232.

**Tabelle 3: Charakteristik der Patienten bei Intensivaufnahme mit Aufnahmegrund  
Komplikationen der CED**

<b>Aufnahmegrund Intensivstation 2/11: Sepsis (22%)</b>	
MC 1993 M20	<b>Sepsis</b> bei Verbrauchskoagulopathie und Temperaturen bis 40° C, Tachykardie bis 130/min. MC mit ausgedehntem Fistelbau des Colon ascendens. AZ reduziert. In den zwei Jahren seit ED wurde der MC mit 20 mg Decortin H therapiert. CDAI 464. Wien-Klassifikation A1L2B2 m1232.
CU 1997 W77	<b>Sepsis.</b> Über langen Zeitraum septische Grundsituation mit Fieberkontinua bei 39-40 °C und Temperaturen bis 40,8 °C. Rachmilewitz-Index 28. Siehe 4.6.5 Fall 1.

CU 2000 M66	<b>Pneumonie unter Ciclosporin.</b> Akuter Schub einer CU. Tachykardien bis 200/min bei VHF. Respiratorische Insuffizienz bei Candida-Pneumonie. Gewichtsverlust 40 kg in zwölf Monaten. Schwere PNP. Nekrotisierende Vaskulitis. <b>Rachmilewitz-Index 33.</b>
CU 2001 M70	<b>PCP unter Immunsuppression.</b> Respiratorische Insuffizienz. Erheblicher Transfusionsbedarf unter Immunsuppression. ED der CU 5 Jahre zuvor. Rachmilewitz-Index 25. Tod auf Intensivstation 2/11. Siehe 4.6.5 Fall 2.
CU 2003 M49	<b>Sepsis, akute respiratorische Insuffizienz, Vigilanzverschlechterung. MRSA-, Pseudomonas- und Candida-Infektion.</b> Rachmilewitz-Index 20. Siehe 4.6.6 Fall 1.
MC 2003 W53	AZ-Verschlechterung bei <b>Candida-Sepsis nach Therapieversuch mit Infliximab</b> fünf Tage zuvor. Seit 20 Jahren MC mit perianalem Fistelbau. <b>CDAI 733.</b> Wien-Klassifikation A1L3B2 w1231.
MC 2004 W54	Erschwertes Weaning bei <b>MOV bei Candida-Sepsis.</b> Critical Illness Polyneuropathie. Analfistel. Tod 13 Tage nach Intensivstation 2/11. <b>CDAI 640.</b> Wien-Klassifikation A1L3B2 w1231. Siehe 4.6.5 Fall 5.
MC 2005 M39	Respiratorische Insuffizienz bei <b>Varizellen-Pneumonie unter Infliximab.</b> ED 20 Jahre zuvor. Der Patient war vor fünf Jahren mit Azathioprin und seit drei Jahren mit Infliximab versorgt worden und war MC-bedingt voroperiert. Tod auf Intensivstation 2/11. <b>CDAI 503.</b> Wien-Klassifikation A1L3B2 m1231. Siehe 4.6.5 Fall 4.
CU 2007 W69	<b>Schwere Sepsis unter Immunsuppression</b> bei V.a. Toxisches Megakolon bei akutem Schub mit Hb-wirksamen Blutungen. Übernahme auf Intensivstation nach Zökalfistelanlage. <b>Staphylococcus aureus- und Candida-Sepsis.</b> ED der CU ein Jahr zuvor. Tod auf Intensivstation 2/11. <b>Rachmilewitz-Index 29.</b> Siehe 4.6.5 Fall 3.

**Tabelle 4: Charakteristik der Patienten bei Intensivaufnahme mit Aufnahmegrund Sepsis**

<b>Aufnahmegrund Intensivstation 2/11: Thrombose, Thromboembolie (17%)</b>	
MC 1991 W36	<b>Lungenembolie.</b> TVT ein Jahr zuvor. Ovariectomie bds. im 32. Lebensjahr. MC bisher mit 5-ASA-Präparaten therapiert. Zuletzt 12 kg Gewichtsverlust in sechs Wochen. CDAI 381. Wien-Klassifikation A1L1B1 w1231.
CU 1993 W48	<b>Akute tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose links mit ausgedehnter Thrombose aller Unterschenkel-Venen</b> (V. poplitea, V. femoralis superficialis, V. iliaca). V.a. LE. Akuter Schub einer CU mit GI-Blutung. ED der CU 12 Jahre zuvor; seither Therapie mit 5-ASA-Präparaten, topischen und systemischen Steroiden sowie Azathioprin. Rachmilewitz-Index 25.
MC 1993 W24	<b>Phlebothrombose</b> rechts bis 2 cm unterhalb der Nierenarterie. Auf Intensivstation Entwicklung einer Pankreatitis bei Duodenalwand-Einblutung unter Marcumar. CDAI 534. Wien-Klassifikation A1L2B2 w1231. Siehe 4.12.3.
CU 1997 W77	<b>Thromboembolischer Verschuß</b> der A. poplitea links. Erstdiagnose der CU erst im Rahmen dieses Intensivaufenthaltes. Rachmilewitz-Index 29.
MC 2003 M38	<b>Lungenembolie.</b> Thrombose der Vena jugularis interna rechts. Seit fünf Wochen akuter Schub mit 10 kg Gewichtsverlust. Auf Intensivstation Reduzierung der Stuhlfrequenz von 26/Tag auf 8/Tag. <b>CDAI 761.</b> Wien-Klassifikation A1L3B2 m1231.
CU 2008 M64	<b>Lungenembolie</b> rechter Hauptstamm bei Poplitealvenenthrombose links. ED der CU 34 Jahre zuvor. Rachmilewitz-Index 23.

**Tabelle 5: Charakteristik der Patienten bei Intensivaufnahme mit Aufnahmegrund Thrombose, Thromboembolie**

<b>Aufnahmegrund Intensivstation 2/11: Extragastrintestinale Manifestation (8%)</b>	
CU 1998 M34	<b>Komplikationen einer PSC.</b> Z.n. PTCB bei PSC mit Hilusstenose. CU in Remission. Erstdiagnose der CU vier Jahre zuvor. Therapie bisher mit 5-ASA-Präparaten. Rachmilewitz-Index 13.
CU 2001 M48	Starke Hb-wirksame <b>Epistaxis</b> mit Aspirationspneumonie bei äthyltoxischer und <b>medikamentöser Leberzirrhose Child B.</b> Erstdiagnose 32 Jahre zuvor. Bei Aufnahme deutlich reduzierter AZ bei Hb 6,2 g/dl. Z.n. rezidivierendem Ileus, Kolektomie, septischem MOV, Ileumresektion, Kurzdarmsyndrom u.v.m. Rachmilewitz-Index 17.
MC 2001 W63	Zunehmende pulmonale Dekompensation bei starkem Aszites nach komplikationsloser TIPS-Anlage bei <b>Leberzirrhose Child C</b> unklarer Genese. Erstdiagnose des MC im Rahmen dieses Klinikaufenthaltes. CDAI 380. Wien-Klassifikation A2L3B3 w1231. Siehe 4.6.6 Fall 2.

**Tabelle 6: Charakteristik der Patienten bei Intensivaufnahme mit Aufnahmegrund extragastrintestinale Manifestationen**

<b>Aufnahmegrund Intensivstation 2/11: Varia (8%)</b>	
CU 1991 M58	Blutige Diarrhoe, Hb-Abfall und AZ-Verschlechterung. <b>V.a. ischämische Colitis bei generalisierter AVK.</b> Fieber bis 39,5 °C. ED der CU nach Aufnahme im Klinikum Rechts der Isar mit ersten Symptomen 1½ Monate zuvor. Rachmilewitz-Index 21.
CU 2005 W24	<b>Status epilepticus.</b> Z.n. SVT, Z.n. Vorderwandinfarkt mit Reanimation, Z.n. Dünndarmteilresektion. ED des MC drei Jahre zuvor. <b>BMI 14,6 kg/m<sup>2</sup>.</b> Rachmilewitz-Index 15.
CU 2006 W24	<b>Akutes Leberversagen</b> bei neu eingeleiteter 5-ASA-Therapie einen Monat zuvor nach ED der CU. Massiver Transfusionsbedarf mit 20 EK, 61 FFP, 5 TK während des Intensivaufenthaltes. Nachfolgend <b>vierfache Lebertransplantation.</b> Rachmilewitz-Index 16.

**Tabelle 7: Charakteristik der Patienten bei Intensivaufnahme, die keiner der vier Gruppen zugeordnet werden konnten – Varia**



12 der 24 CU-Fälle (50%) und 4 der 12 MC-Fälle (33%) wurden wegen **Komplikationen der CED** aufgenommen.

17% der CU-Fälle und 33% der MC-Fälle wurden wegen einer **Sepsis** aufgenommen.

13% der CU-Fälle und 25% der MC-Fälle wurden wegen einer **Thrombose oder Thromboembolie** aufgenommen.

Jeweils 8% der CU- und der MC-Fälle wurden wegen **extraintestinaler Manifestationen und Komplikationen** aufgenommen.

13% der CU- und 0% der MC-Fälle wurden aus anderen Gründen auf Intensivstation aufgenommen (**Varia**). (Tabelle 8)

	CU		MC		CED	
<b>Komplikation der CED</b>	12	50,0%	4	33,3%	16	44,4%
<b>Sepsis</b>	4	16,7%	4	33,3%	8	22,2%
<b>Thrombose, Embolie</b>	3	12,5%	3	25,0%	6	16,7%
<b>Extra-GI-Manifestation</b>	2	8,3%	1	8,3%	3	8,3%
<b>Varia</b>	3	12,5%	0	0,0%	3	8,3%
<b>Gesamt</b>	<b>24</b>	<b>100,0%</b>	<b>12</b>	<b>100,0%</b>	<b>36</b>	<b>100,0%</b>

**Tabelle 8: Aufnahmegrund Intensivstation bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn**

In Tabelle 9 ist dargestellt, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen CU und MC bezüglich der Aufnahmegründe bestanden.

	p-Wert Fisher Exakt Test: CU vs. MC
Komplikationen der CED	0,482
Sepsis	0,397
Thrombose, Thromboembolie	0,378
Extra-GI-Manifestationen	>0,999
Varia	0,536

**Tabelle 9: Unterschiede der Aufnahmen auf Intensivstation 2/11 bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn**

#### 4.2.2 Labor bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11

##### Labor bei Intensivaufnahme – Hämoglobin

Der Mittelwert des Hb bei Intensivaufnahme lag bei 10,1 g/dl  $\pm$  2,7. Der **Median** betrug **9,7 g/dl**, der höchste Wert lag bei 15,6 g/dl, der niedrigste bei **6,0 g/dl**. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß häufig bereits vor Aufnahme auf Intensivstation EK verabreicht wurden.

##### Labor bei Intensivaufnahme – Leukozyten und CRP

Der Median der Leukozyten bei Intensivaufnahme lag bei 13,2 G/l. Der niedrigste Wert betrug 2,1 G/l, der höchste **38,8 G/l**.

Der CRP-Wert war erst ab dem Jahre 1996 verfügbar und wurde bei 29 Fällen erhoben. Der höchste CRP-Wert lag bei 32,6 mg/dl.

##### Labor bei Intensivaufnahme – Quick und Thrombozyten

Der mediane Laborwert des Quick bei Intensivaufnahme lag bei 77%, wobei der höchste Quick-Wert bei 120% und der niedrigste bei **41%** lag.

Der Median der Thrombozyten lag bei 207 G/l, der höchste Wert betrug 699 G/l, der niedrigste **14 G/l**.

### **Labor bei Intensivaufnahme – Natrium und Kalium**

Bei 22 Fällen (61%) lag bei Intensivaufnahme eine *Elektrolytentgleisung* vor und zwar bei 67% der CU- und bei 50% der MC-Fälle.

Der mediane **Na**-Wert lag bei 136,7 mmol/l mit einem Maximum von 162 mmol/l und einem Minimum von 124 mmol/l (Mittelwert 136,7 mmol/l  $\pm$  7,2). In 14 Fällen lag bei Intensivaufnahme eine **Hyponatriämie** mit Natrium-Werten  $<$  135 mmol/l vor. Bei vier Patienten lag eine Hypernatriämie mit Werten  $>$  145 mmol/l vor.

Der mediane **K**-Wert lag bei 3,8 mmol/l mit einem Spitzenwert von **8,3 mmol/l** und einem Minimalwert von **2,2 mmol/l**. Der Mittelwert des Kalium lag bei 3,95 mmol/l  $\pm$  1,0. In neun Fällen lag bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11 eine **Hypokaliämie** mit Kalium-Werten  $<$  3,5 mmol/l vor. In einem Fall lag eine Hyperkaliämie vor.

Auch hier ist zu berücksichtigen, daß häufig im Vorfeld entsprechende Elektrolytsubstitution erfolgte.

### **Labor bei Intensivaufnahme – individuelle Werte**

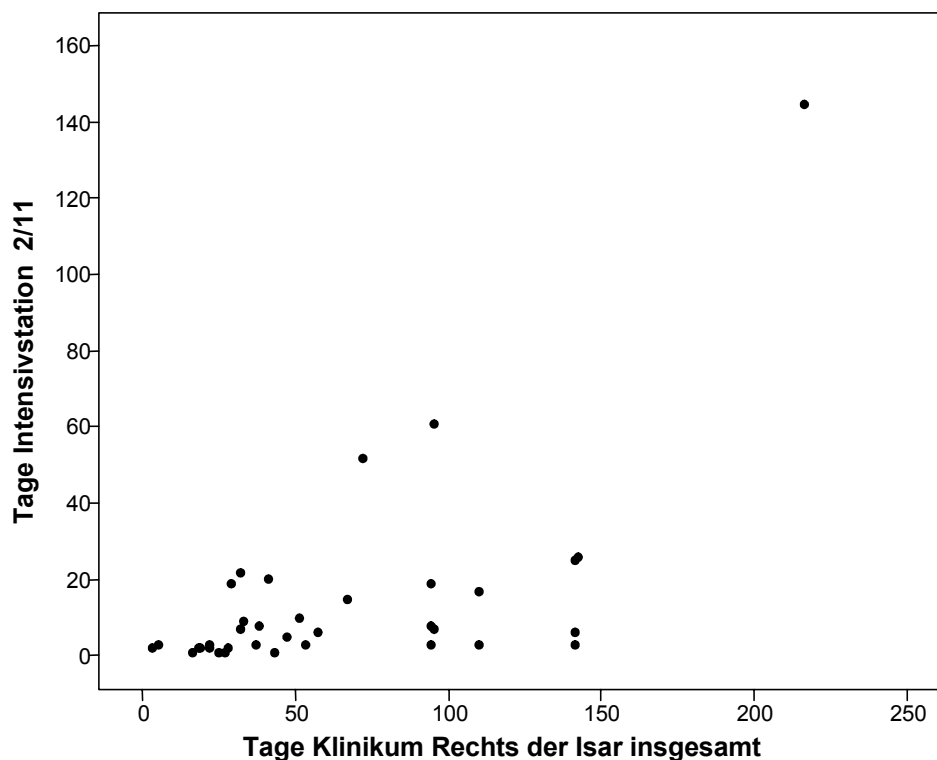
Der einzelne Fall kann sicher nur in der Gesamtschau betrachtet werden. Zur Verdeutlichung der Schwere der Erkrankungen der Fälle dieser Studie werden noch einige individuelle Laborwerte bei Intensivaufnahme angefügt. So wurden bei Intensivaufnahme bei zwei Patienten Bilirubinwerte von 12,3 mg/dl und 13,4 mg/dl erreicht. Das Laktat lag in zwei Fällen bei 5 mmol/l und 5,8 mmol/l. Der Ammoniak lag in einem Fall bei 248  $\mu$ g/dl. Es wurden GOT-Werte von 3.306 U/l und 1.171 U/l erhoben. Die Pseudocholinesterase erreichte bei Aufnahme auf Intensivstation 2/11 bei drei Patienten Werte von 1.670 U/l, 1.570 U/l und 1.380 U/l. Es wurden bei Intensivaufnahme Fibrinogenwerte von 750 mg/dl und 747 mg/dl erhoben.

### 4.3 Aufenthalt und Therapie auf Intensivstation 2/11

#### 4.3.1 Verweilzeiten auf Intensivstation 2/11 und Gesamtverweilzeiten im Klinikum Rechts der Isar der TU München

Die **mediane Verweildauer auf Intensivstation 2/11** lag bei **sechs Tagen**, die minimale Zeit bei einem Tag, die maximale bei 145 Tagen.

Die mediane Gesamtverweilzeit im Klinikum Rechts der Isar lag bei 45 Tagen. Die geringste Zeit betrug 3 Tage, die größte 216 Tage. (Abbildung 17)



**Abbildung 17: Verweildauer Intensivstation versus Aufenthalt insgesamt im Klinikum Rechts der Isar**

#### 4.3.2 Aktivitätsindizes

Um die Schwere der Erkrankungen zu erfassen und vergleichbar zu machen, wurden die nachfolgenden Aktivitätsindizes erfaßt und im Rahmen der Dissertation erhoben. Nachdem häufig ausgesprochen hohe Werte festgestellt worden waren, wurden alle Werte nochmals kontrolliert. Es spiegelt sich in der Höhe der ermittelten Aktivitätsindizes die Schwere der Erkrankung der vorliegenden Fälle wieder.

### **Colitis ulcerosa – Rachmilewitz-Index**

Der **Rachmilewitz-Index** berücksichtigt neben klinischen auch endoskopische Parameter. Ab Werten  $> 5$  liegt eine klinische Aktivität vor.

Der Mittelwert des Rachmilewitz-Indexes der CU-Patienten dieser Studie lag bei  $23,8 \pm 5,6$  und der **Median** bei **25,0**. Der niedrigste Wert war **13**, der höchste lag bei **33**.

### **Morbus Crohn – CDAI / Crohn´s Disease Activity Index**

Um die Schwere der Erkrankungen zu erfassen und vergleichbar zu machen wurde bei den MC-Patienten der CDAI erhoben. Bei einem CDAI  $<150$  liegt eine ruhende Erkrankung beziehungsweise Remission vor, bei einem CDAI  $>150$  eine aktive Erkrankung, bei  $>300$  ein schwerer akuter Schub und bei einem CDAI  $>450$  liegt ein sehr schwerer Schub vor.

Der Mittelwert des **CDAI** für die MC-Fälle dieser Studie lag bei  $512,8 \pm 150,6$ . Der **Median** lag bei **498**, das Minimum bei **300**, der höchste Wert betrug **761**. *67% der MC-Patienten hatten einen CDAI  $>450$ .*

### **CED-ICU-Index**

Der im Rahmen dieser Arbeit definierte CED-ICU-Index erfaßt sowohl CU als auch MC und ist auf intensivpflichtige Patienten ausgerichtet, so daß eine Differenzierung von schweren Schüben beider Krankheitsentitäten ermöglicht wird. Der CED-ICU-Index kann die Werte eins und zwei annehmen. Die Zuordnung findet folgendermaßen statt:

**CED-ICU-Index:**    **1** = Rachmilewitz-Index  $<26$  / CDAI  $<450$

**2** = Rachmilewitz-Index  $\geq 26$  / CDAI  $\geq 450$

Jeweils 18 Fälle hatten einen CED-ICU-Index von 1 und 2. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bereits mit einem CED-ICU-Index von 1 schwerste Schübe erfaßt werden können.

## **4.3.3 Pharmakotherapie auf Intensivstation 2/11**

### **Immunsuppressiva**

Bei 14 CU- und bei 4 MC-Fällen wurden 5-ASA eingesetzt.

6 CU-Fälle erhielten topische und 19 systemische Steroide, sowie 2 MC-Fälle topische und 10 systemische Steroide.

Bei einem CU-Fall und bei zwei MC-Fällen kam **Azathioprin** zum Einsatz.

**Ciclosporin** wurde 5 CU- und 0 MC-Patienten verabreicht.

### **Katecholaminpflichtige Patienten**

19 von 36 Fällen (53%) wurden im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes katecholaminpflichtig. Von diesen 19 Fällen litten 10 Fälle an einer CU (53%) und 9 an einem MC (47%). Somit wurden 42% der CU-Fälle und 75% der MC-Fälle im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes katecholaminpflichtig.

#### **4.3.4 Substitutionstherapie auf Intensivstation mit Blutbestandteilen**

Es konnte teilweise ein sehr erheblicher Transfusionsbedarf festgestellt werden, der im nachfolgenden Abschnitt dargestellt und analysiert wird.

#### **Erythrozytenkonzentrate (EK) und Fresh Frozen Plasma (FFP)**

Bei 27 Fällen wurden insgesamt **309 EK** verabreicht, wobei 19 CU-Patienten 230 EK (74%) und 8 MC-Patienten 79 EK (26%) erhielten. Bei 9 Fällen mußten keine EK verabreicht werden. Der Median für alle CED-Fälle lag bei 4,5 EK, das Maximum bei **38 EK**.

Bei 11 Fällen wurden insgesamt 139 FFP verabreicht, wobei 9 CU-Patienten 131 FFP und 2 MC-Patienten 8 FFP erhielten. Das Maximum lag bei 61 FFP. Bei 25 Fällen, 15 der CU-Fälle (63%) und 10 der MC-Fälle (83%), mußte kein FFP verabreicht werden.

#### **Antithrombin III – AT III**

4 CED-Fälle erhielten insgesamt 26.000 IE Antithrombin III, wovon drei CU-Fälle 23.000 IE und 1 MC-Fall 3.000 IE erhielten. Das Maximum lag in einem Fall bei 17.000 IE.

#### **Fibrogammin – Faktor XIII**

7 CED-Fälle erhielten während des Intensivaufenthaltes 28.750 IE Fibrogammin, wobei 6 CU-Fälle 27.500 IE und 1 MC-Fall 1.250 IE erhielten. Das Maximum lag in einem Fall bei 8.750 IE Fibrogammin.

#### **Thrombozytenkonzentrate – TK**

5 CED-Fälle erhielten 12 Thrombozytenkonzentrate. Diese entfielen alle auf CU. Das Maximum lag bei 5 TK.

#### 4.3.5 CED-bedingte Operationen

Während des intensivpflichtigen Aufenthaltes mußte bei 12 Fällen eine CED-bedingte Operation durchgeführt werden, wobei jeweils 50% an einer CU und einem MC litten. Somit mußte bei **25% der CU-Fälle** und bei **50% der MC-Fälle** eine Operation im Rahmen des intensivpflichtigen Aufenthaltes durchgeführt werden. Eingeschlossen sind hier ebenso Patienten, die postoperativ übernommen wurden oder die von Intensivstation in den OP verlegt werden mußten.

#### 4.4 Komplikationen während des Intensivaufenthaltes

Bei 26 von 36 Fällen (72%) kam es im Rahmen des Intensivaufenthaltes zu Komplikationen. Von diesen 26 Fällen waren 16 CU-Patienten und 10 MC-Patienten. Somit kam es bei 67% der CU-Fälle und bei 83% der MC-Fälle zu Komplikationen.

##### Charakteristik der Komplikationen

Unter den Komplikationen wurden ausschließlich Komplikationen erfaßt, die erst während des Intensivaufenthaltes aufgetreten waren. Das heißt, daß eine vorbestehende Pneumonie nicht unter Komplikationen erfaßt wurde.

Unter Komplikationen fielen vor allem Pneumonie, Blutung, Sepsis, Ileus, Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz, starke Schmerzen, MRSA-Infektion, Clostridium difficile-Infektion, Candida-Infektion, aber auch Pankreatitis, Status epilepticus, Verbrauchskoagulopathie und andere.

#### 4.5 Organversagen während des Intensivaufenthaltes

Bei 23 von 36 Fällen (64%) kam es während des Intensivaufenthaltes zu mindestens einem Organversagen. Von diesen 23 Fällen waren 13 CU-Patienten und 10 MC-Patienten. Somit erlitten **54% der CU-Patienten** und **83% der MC-Patienten** während ihres Intensivaufenthaltes mindestens ein Organversagen.

##### Charakteristik der Organversagen

Unter Organversagen wurden Patienten erfaßt, die während des Aufenthaltes auf Intensivstation 2/11 beatmungspflichtig, katecholaminpflichtig oder dialysepflichtig

wurden oder sonstige Organversagen oder Multiorganversagen während ihres Intensivaufenthaltes erlitten.

52% der Fälle mit Organversagen waren Frauen und 48% Männer. Bei 65% der Patienten mit einem Organversagen und bei 54% der Patienten ohne Organversagen war bei Aufnahme eine Elektrolytentgleisung festgestellt worden.

**75% der MC-Patienten** wurden im Rahmen des Intensivaufenthaltes **katecholaminpflichtig**, jeweils 50% wurden dialyse- und beatmungspflichtig.

**54% der CU-Fälle** und **83% der MC-Fälle** erlitten mindestens ein **Organversagen**. Auffällig sind hier die deutlichen Unterschiede zwischen den beobachteten CU- und MC-Patienten. (Tabelle 10)

	CU	MC	CED gesamt
<b>Dialysepflichtig</b>	9 (38%)	6 (50%)	15 (42%)
<b>Katecholaminpflichtig</b>	10 (42%)	9 (75%)	19 (53%)
<b>Beatmungspflichtig</b>	8 (33%)	6 (50%)	14 (39%)
<b>Organversagen gesamt</b>	13 (54%)	10 (83%)	23 (64%)

**Tabelle 10: Organversagen auf Intensivstation 2/11. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Krankheitsentität**

Bei 70% der CU- und bei 100% der MC-Fälle, die früher eine *CED-bedingte gastrointestinale Operation* erhalten hatten, kam es zu einem Organversagen. Insgesamt 81% der Fälle, die früher eine CED-bedingte gastrointestinale Operation erhalten hatten und 50% der Fälle, bei denen dies nicht der Fall war, erlitten ein Organversagen.

Bei Betrachtung des Aufnahmegrundes auf Intensivstation kam es bei 50% der Fälle, die wegen einer *Komplikation der CED* intensivpflichtig wurden im Rahmen des Intensivaufenthaltes zu mindestens einem Organversagen. **Alle Sepsis-Patienten erlitten mindestens ein Organversagen.** (Tabelle 11)



		Organversagen		Gesamt
		nein	ja	
Aufnahme- grund auf Intensiv- station	Komplikation der CED	8 61,5%	8 34,8%	16 44,4%
	Sepsis	0 0,0%	8 34,8%	8 22,2%
	Thrombose, Embolie	2 15,4%	4 17,4%	6 16,7%
	Extra-GI- Manifestation	1 7,7%	2 8,7%	3 8,3%
	Varia	2 15,4%	1 4,3%	3 8,3%
Gesamt		13 100%	23 100%	36 100%

**Tabelle 11: Gegenüberstellung von Aufnahmegrund und Organversagen auf ICU**

#### 4.6 Mortalität

Ein wesentlicher Endpunkt dieser Studie war die Mortalität von intensivpflichtigen CED-Patienten. Nachfolgend wird zuerst die Sterblichkeit während der Zeit auf Intensivstation analysiert. Danach wird die Gesamtsterblichkeit untersucht. Diese beinhaltet die Sterbefälle in der Zeit des Intensivaufenthaltes und während einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen nach Ende des Intensivaufenthaltes. Anschließend werden die Todesfälle charakterisiert und beschrieben. Bei zwei Patienten die verstarben war die Todesursache nicht in der CED begründet. Diese zwei Fälle werden am Ende dieses Abschnittes beschrieben. Sie haben keinen Eingang in die Analysen zur Mortalität gefunden.

#### 4.6.1 Intensivmortalität

Während der Zeit des Intensivaufenthaltes verstarben **drei von 36 Fällen (8%)**. Von diesen drei Fällen litten zwei an einer CU und einer an einem MC. Somit verstarben während des Intensivaufenthaltes jeweils 8% der CU- und MC-Fälle.

#### 4.6.2 Gesamtmortalität einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen

Während des Intensivaufenthaltes verstarben drei Patienten. Zwei weitere Patienten, jeweils ein CU- und ein MC-Patient, verstarben 2 und 13 Tage nach ihrem Intensivaufenthalt an den Folgen, den Komplikationen oder der Therapie der CED. **Somit verstarben von allen 36 Fällen insgesamt fünf Patienten auf Intensivstation oder innerhalb 28 Tage danach** an den Folgen der CED, durch Komplikationen derselben oder durch die entsprechende Therapie **(14%)**. (Abbildung 18)

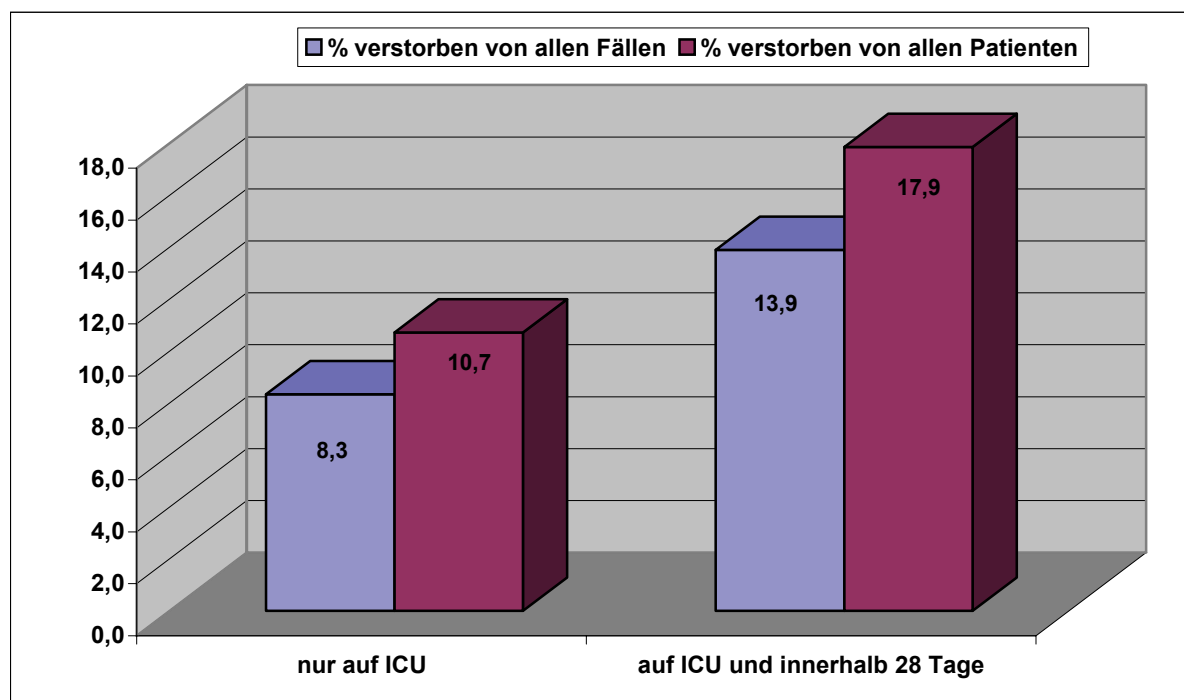


Abbildung 18: CED-bedingte Todesfälle auf Intensivstation und innerhalb 28 Tagen

#### 4.6.3 Todesfälle Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Drei von 24 CU-Patienten verstarben (13%). Zwei von 12 MC-Patienten verstarben (17%).

#### 4.6.4 Charakteristik der Todesfälle

Von den fünf Verstorbenen waren drei Frauen und zwei Männer. **Alle fünf Todesfälle waren wegen einer Sepsis intensivpflichtig geworden.** Keiner der Patienten mit einem anderen Aufnahmegrund ist verstorben. Von den fünf Verstorbenen war bei Intensivaufnahme bei 80% eine Elektrolytentgleisung festgestellt worden sowie bei 58% der Nichtverstorbenen. Bei den Verstorbenen mußten im Rahmen des Intensivaufenthaltes 0, 2, 7, 20 und 29 EK verabreicht werden. Vier der Todesfälle hatten einen CED-ICU-Index von 2, einer von 1.

#### 4.6.5 Beschreibung der Todesfälle

**Fall 1: CU-Patient, weiblich, 77 Jahre,** Aufnahme ICU 1997, BMI 29,0 kg/m<sup>2</sup>, Erstdiagnose der CU 90 Tage vor ICU, Verweildauer auf Intensivstation 25 Tage, Verweildauer Klinikum Rechts der Isar gesamt 141 Tage. Aufnahme auf ICU wegen **Sepsis bei Vancomycin-resistenter Enterococcus faecium-Infektion.** Aufnahmelabor: Leukozyten 16,50 G/l, Natrium 159 mmol/l, Kalium 5,2 mmol/l, Thrombozyten 266 G/l, Quick 89%. Rachmilewitz-Index 28. Die Patientin wurde seit etlichen Jahren mit systemischen Steroiden therapiert. Arthritis, Erythema nodosum, Thrombose und Thromboembolie waren als extraintestinale Manifestationen und Komplikationen vorbekannt. Sie war zwei Wochen vor Intensivaufnahme reanimiert worden. Die Patientin wurde in kreislaufstabilem Zustand unter mittleren Katecholamindosen, intubiert und druckunterstützt beatmet auf Intensivstation 2/11 übernommen. Hier Fieberkontinua von >39 °C über 12 Tage. Die Patientin wurde zur chirurgischen Abklärung und gegebenenfalls zur Sanierung der Fieberursache verlegt. Sie verstarb zwei Tage nach Verlegung im septischen katecholaminrefraktären Kreislaufversagen.

**Fall 2: CU-Patient, männlich, 70 Jahre,** Aufnahme ICU 2001, BMI 22,2 kg/m<sup>2</sup>, Erstdiagnose der CU fünf Jahre vor ICU, Verweildauer auf ICU 22 Tage, Verweildauer Klinikum Rechts der Isar gesamt 32 Tage. Aufnahme auf Intensivstation 2/11 bei **Pneumocystis carinii-Pneumonie unter immunsuppressiver Therapie mit Steroiden und Azathioprin.** Rachmilewitz-Index 25. ARDS, ANV, paralytischer Ileus. Der Patient verstarb bei zunehmendem MOV im Herz-Kreislauf-Versagen. (siehe Kasuistik 4.12.4)

**Fall 3: CU-Patient, weiblich, 69 Jahre,** Aufnahme ICU 2007, BMI 19,3 kg/m<sup>2</sup>, Erstdiagnose der CU ein Jahr vor ICU, Verweildauer auf ICU sechs Tage, Verweildauer Klinikum Rechts der Isar gesamt 57 Tage. Aufnahme auf Intensivstation 2/11 bei **schwerer Staphylococcus aureus- und Candida-Sepsis** und dem Verdacht auf ein Megakolon bei Zustand nach notfallmäßiger Zökalfistelanlage zwei Tage zuvor. Aufnahmelabor: Hb 9,3 g/dl, Leukozyten 38,82 G/l, CRP 15 mg/dl, Quick 49%, Thrombozyten 14 G/l, Natrium 128 mmol/l, Kalium 3,5 mmol/l, Lactat 5,8 mmol/l. Rachmilewitz-Index 29. Bereits bei Aufnahme bestand erhebliche Katecholaminpflicht. Trotz resistenzgerechter Antibiose konnte die Infektion mit Staphylococcus aureus und Candida albicans nicht beherrscht werden. Die Patientin verstarb im septischen Multiorganversagen.

**Fall 4: MC-Patient, männlich, 39 Jahre,** Aufnahme ICU 2005, BMI 18,9 kg/m<sup>2</sup>, Erstdiagnose des MC 20 Jahre vor ICU, Verweildauer auf Intensivstation zwei Tage, Verweildauer Klinikum Rechts der Isar gesamt drei Tage. Aufnahme auf ICU bei **Sepsis**. Der Patient war bei steroidrefraktärem Verlauf vor fünf Jahren mit Azathioprin und seit drei Jahren mit Infliximab versorgt worden und war MC-bedingt voroperiert. So wurden Dünndarm-Segment-Resektionen, eine Ileozökalsektion sowie multiple Eingriffe bei rezidivierenden Abszessen durchgeführt. Aufnahme auf Intensivstation 2/11 mit intubationspflichtiger respiratorischer Insuffizienz bei **Varizellenpneumonie beidseits unter Infliximab**. Aufnahmelabor: Hb 15,6 g/dl, Leukozyten 12,98 G/l, CRP 23,1 mg/dl, Quick 77%, Thrombozyten 62 G/l, Natrium 126 mmol/l, Kalium 2,9 mmol/l, Kreatinin 3,1 mg/dl, GOT 1.171 U/l. CDAI 503. Wien-Klassifikation A1L3B2 w1231. Der Patient verstarb im septischen katecholaminrefraktären Schock mit Multiorganversagen.

**Fall 5: MC-Patient, weiblich, 54 Jahre,** Aufnahme ICU 2004, BMI 15,6 kg/m<sup>2</sup>, Erstdiagnose des MC 33 Jahre vor ICU, steroidrefraktärer MC mit perianalem Fistelbau. Verweildauer auf Intensivstation 145 Tage, Verweildauer Klinikum Rechts der Isar gesamt 216 Tage. Aufnahme auf Intensivstation 2/11 bei **Candida-Sepsis nach einem Therapieversuch mit Infliximab**. Der MC ging auch unter monatelanger Immunsuppression mit Steroiden und Azathioprin nicht in Remission. Die Patientin war mit *Infliximab* therapiert worden und war MC-bedingt umfangreich voroperiert. Aufnahmelabor: Hb 9,3 g/dl, Leukozyten 3,06 G/l, CRP 32,6 mg/dl, Quick 94%, Thrombozyten 41 G/l, Natrium 162 mmol/l, Kalium 4,3 mmol/l, Bilirubin 8,5 mg/dl.

CDAI 640. Wien-Klassifikation A1L3B2 w1231. Die Patientin wurde mit 29 EK versorgt. Es kam zu umfangreichen Komplikationen und rezidivierenden septischen Multiorganversagen. Die Patientin konnte bei stabilen respiratorischen Verhältnissen und stabilen Kreislaufverhältnissen in ein Rehabilitationszentrum verlegt werden. Es bestand eine schwere Intensivpolyneuropathie mit Tetraparese sowie ein dialysepflichtiges, chronisches Nierenversagen. Es lag eine depressive Verstimmung und Antriebsarmut der Patientin vor. Die Patientin verstarb überraschend im Herz-Kreislaufversagen 13 Tage nach Intensivstation im Rehabilitationszentrum.

**Zusammenfassung:** Somit waren alle verstorbenen Patienten wegen einer Sepsis auf Intensivstation aufgenommen worden.

#### 4.6.6 Charakteristik der zwei nicht CED-bedingten Todesfälle

Zwei Patienten starben zwar innerhalb von 14 und 15 Tagen nach Intensivaufenthalt. Die Ursache stand jedoch nicht im Zusammenhang mit der CED. Daher fanden diese zwei Patienten keinen Eingang in die Analysen zur Mortalität. Die zwei nicht CED-bedingten Todesfälle stellen 6% aller 36 Fälle dar und werden nachfolgend charakterisiert.

**Fall 1:** Der erste Patient litt seit 34 Jahren an einer CU und wurde 2003 im Alter von 49 Jahren auf Intensivstation 2/11 aufgenommen bei Verdacht auf beginnende Sepsis, akuter respiratorischer Insuffizienz, Vigilanzverschlechterung, sowie bei fraglichem beginnendem Hirnödem im CCT und Verdacht auf Meningitis. Der Patient litt an einer mutmaßlich **äthyltoxischen und medikamentösen Leberzirrhose Child B**, unter der es zu rezidivierenden Blutungen kam. Der Patient entwickelte schwer beherrschbare tonisch-klonische Krampfanfälle bei ischämischem Hirninfarkt und ausgeprägten Elektrolytentgleisungen. Es bestand ein MRSA-Infekt. Es kam zum Herz-Kreislaufversagen bei Multiorganversagen. Die Ursache für die Komplikationen und für diesen Verlauf war die möglicherweise multifaktorielle Leberzirrhose. Der Beitrag der CED zum chronischen Leberparenchymschaden kann naturgemäß schwer beurteilt werden.

**Fall 2:** Die zweite Patientin litt an einem MC. Bei bestehender **Leberzirrhose Child C unklarer Genese** wurde die 63-jährige Patientin 2001 nach erfolgreicher TIPS-Anlage bei zunehmender pulmonaler Dekompensation und starkem Aszites auf Intensivstation

aufgenommen. Z.n. Appendektomie, Cholezystektomie, Adnektomie bds, Hysterektomie. Z.n. zweimaliger Bridenileus-OP, multiplen Anal-OP bei Fistelbildung, rechtsseitiger Hemikolektomie. Weiterhin COPD und Osteoporose sowie Leberzirrhose Child C unklarer Genese. Zuletzt Gewichtsverlust von 36 kg in sechs Monaten. Es konnte ein CDAI von 380 und eine Wien-Klassifikation von A2L3B3 w1231 erhoben werden. Die Patientin entwickelte eine MRSA-Infektion mit beidseitiger Pneumonie und einen Transaminasenanstieg bis zu einem GOT von 1.917 U/l und einem GPT von 1.048 U/l. Der Quick fiel bis auf 11%. Die MC-Patientin verstarb im katecholaminrefraktären Kreislaufversagen bei septischem Multiorganversagen an den Folgen der Leberzirrhose. Das Krankheitsgeschehen in dessen Folge die Patientin verstarb war auf die Leberzirrhose unklarer Genese zurückzuführen. Der Beitrag der CED zum chronischen Leberparenchymschaden kann naturgemäß schwer beurteilt werden. Da die Erstdiagnose des MC erst einen Monat vor Versterben gestellt wurde, konnte eine CED-Therapie als Ursache der lange vorbestehenden Leberzirrhose ausgeschlossen werden.

## 4.7 Untersuchungen hinsichtlich Erklärungsfaktoren der Todesereignisse

### 4.7.1 Univariable logistische Regressionsanalysen – Zielgröße Tod

Ein wesentlicher zu untersuchender kritischer Endpunkt dieser Studie war der Tod im Zusammenhang mit der CED, während oder innerhalb 28 Tage nach dem intensivpflichtigen Aufenthalt. Um explorativ den Erklärungsgehalt verschiedener patientenspezifischer und klinischer Parameter auf die Todeswahrscheinlichkeit hin zu untersuchen, wurden zunächst *univariable* logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die zwei Todesfälle, die innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt nicht CED-bedingt verstorben sind, werden in der Gruppe der nicht Verstorbenen geführt.

In den univariablen logistischen Regressionsanalysen konnten bezüglich der Mortalität bei CED im Rahmen eines Intensivaufenthaltes eine Reihe signifikanter Einflußgrößen eruiert werden. Es konnte für vier Faktoren ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Sterberisikos festgestellt werden. So zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Patienten, die mindestens eine **frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation** vor Aufenthalt auf Intensivstation erhalten hatten (p-Wert: 0,007). Des weiteren zeigte sich eine Risikoerhöhung mit zunehmendem **Alter bei Intensivaufnahme** (p-Wert: 0,015). Außerdem zeigten sich erhöhte Sterberisiken für Patienten, die während des Intensivaufenthaltes **katecholaminpflichtig** wurden sowie für Patienten mit höherem **Alter bei Erstdiagnose der CED**. Für Patienten mit Organversagen auf Intensivstation zeigte sich zumindest tendenziell ein erhöhtes Risiko für Tod (p-Wert: 0,070). (Tabelle 12)

<b>Univariable logistische Regression: Zielgröße Tod</b>	<b>p-Wert</b>	<b>OR<sup>1</sup></b>	<b>95% KI<sup>2</sup></b>
<b>Frühere CED-bedingte GI-Operation (ja vs. nein)</b>	<b>0,007</b>	<b>&gt;1</b>	<b># k.A.</b>
<b>Alter bei Aufnahme auf Intensivstation (Jahre)</b>	<b>0,015</b>	<b>1,08</b>	<b>&gt;1-1,15</b>
<b>Therapie Katecholamine (ja vs. nein)</b>	<b>0,023</b>	<b>&gt;1</b>	<b># k.A.</b>
<b>Alter bei Erstdiagnose der CED (Jahre)</b>	<b>0,028</b>	<b>1,05</b>	<b>&gt;1-1,10</b>
<b>Organversagen auf Intensivstation (ja vs. nein)</b>	<b>0,070</b>	<b>&gt;1</b>	<b># k.A.</b>
Extra-GI Manifestation u Komplikation (ja vs. nein)	0,130	>1	# k.A.
Komplikationen auf Intensivstation (ja vs. nein)	0,135	>1	# k.A.
Jahr der Intensivaufnahme	0,135	1,19	0,94-1,51
CED-ICU-Index	0,148	4,86	0,49-48,6
Laufende/frühere Therapie>Steroide und/oder 5-ASA	0,173	3,67	0,52-25,8
Labor bei Intensivaufnahme – Thrombozyten	0,205	0,96	0,97-1,01
Labor bei Intensivaufnahme – Leukozyten	0,317	1,14	0,99-1,30
Elektrolytentgleisung bei Intensivaufnahme	0,350	2,89	0,28-28,9
Labor bei Intensivaufnahme – Hb	0,473	1,02	0,58-1,79
Verweildauer Intensivstation (Tage)	0,519	1,01	0,98-1,04
CED (CU=0, MC=1)	0,733	1,40	0,20-9,75
Geschlecht (w=0, m=1)	0,829	0,81	0,12-5,54
Dauer ED bis zur Intensivaufnahme (Jahre)	0,873	0,99	0,90-1,10
Therapie EK (Stückzahl)	0,880	0,99	0,89-1,10
BMI	0,897	1,01	0,82-1,25
Tage Klinikum Rechts der Isar insgesamt	0,897	1,00	0,98-1,02
Labor bei Intensivaufnahme – Quick	0,928	1,00	0,96-1,05

#: keine Angabe möglich, da auf Grund von 0-Werten keine Schätzung vorgenommen werden konnte

1: OR = odds ratio; 2: KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 12: Univariable Regressionsanalysen - Zielgröße Tod**



#### 4.7.2 Tod und frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation

Eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation erwies sich als wesentliche Erklärungsgröße für den Tod während oder innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt (p-Wert: 0,007).

Alle verstorbenen Patienten hatten bereits mindestens eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation. Der Anteil der Verstorbenen von allen CED-bedingt gastrointestinal operierten Patienten betrug 31%. Es wurde kein Todesfall in der Patientengruppe ohne frühere CED-bedingte GI-Operation verzeichnet. Von den Nichtverstorbenen waren lediglich 35% entsprechend voroperiert (p-Wert Fisher Exakt Test: 0,012). (Tabelle 13)

		frühere CED-bedingte GI-OP		Gesamt
		nein	ja	
Tod	nicht verstorben	20 100,0%	11 68,8%	31 86,1%
	verstorben	0 0,0%	5 31,3%	5 13,9%
Gesamt		20 100,0%	16 100,0%	36 100,0%

**Tabelle 13: Gegenüberstellung von Tod und früherer CED-bedingter GI-Operation**

### 4.7.3 Tod und Alter bei Intensivaufnahme

Ein zunehmendes Alter bei Intensivaufnahme stellte mit einem OR von 1,08 einen weiteren wichtigen Erklärungsfaktor für das Ereignis Tod dar (p-Wert: 0,015). Der jüngste verstorbene Patient war 39 Jahre, der älteste 77 Jahre. Es gab somit keine Sterbefälle bei Patienten die jünger waren als 39 Jahre. (Abbildung 19)

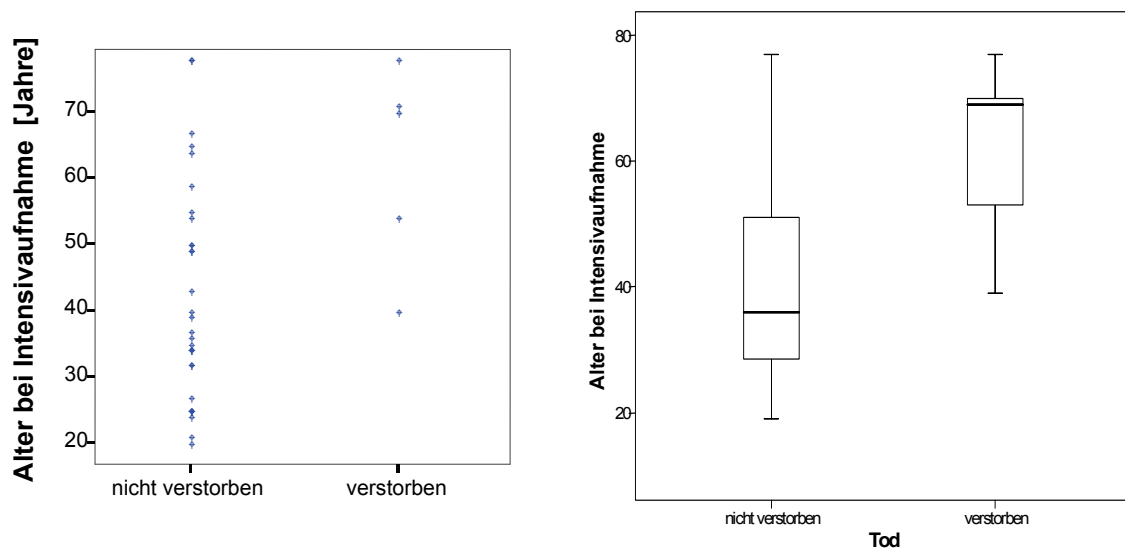


Abbildung 19: Verteilung Alter bei Intensivaufnahme und Tod

Verstorbene Patienten waren signifikant älter als nicht verstorbene Patienten. So lag das mediane Alter in der Gruppe der Verstorbenen bei 69 Jahren, während es in der Gruppe der Nichtverstorbenen bei 36 Jahren lag (p-Wert (Mann-Whitney U-Test): 0,016). (Tabelle 14)

Alter [Jahre]

Verstorben	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
nein	31	41,1	36,0	16,5	19	77	26,0	53,0
ja	5	61,1	69,0	15,4	39	77	46,0	73,5

Tabelle 14: Statistik Alter bei Intensivaufnahme und Tod

Patienten, die bei Intensivaufnahme **älter als 50 Jahre** waren, hatten ein **mehr als 11-fach erhöhtes Risiko** zu versterben, als Patienten  $\leq 50$  Jahre (OR: 11,50; p-Wert: 0,04).

#### 4.7.4 Tod und Katecholamintherapie

Die Therapie mit Katecholaminen war assoziiert mit dem Tod während oder innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt (p-Wert: 0,023). 19 der 36 CED-Fälle (53%) waren während des Intensivaufenthaltes katecholaminpflichtig geworden. Alle verstorbenen Patienten hatten Katecholamine erhalten (Anteil von allen katecholaminpflichtigen Fällen: 26%). Es wurde kein Todesfall in der Patientengruppe ohne Katecholamine verzeichnet (p-Wert Fisher Exakt Test: 0,047). Von allen katecholaminpflichtigen Fällen überlebten 74%. (Tabelle 15)

		Therapie Katecholamine		Gesamt
		nein	ja	
Tod	nicht verstorben	17 100,0%	14 73,7%	31 86,1%
	verstorben	0 0,0%	5 26,3%	5 13,9%
Gesamt		17 100,0%	19 100,0%	36 100,0%

**Tabelle 15: Gegenüberstellung von Tod und Therapie mit Katecholaminen**

#### 4.7.5 Tod und Alter bei Erstdiagnose der CED

Das Alter bei Erstdiagnose der CED erwies sich mit einem OR von 1,05 als wesentliche Erklärungsgröße für den Tod während oder innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt (p-Wert: 0,028). So lag das mediane Alter bei Erstdiagnose in der Gruppe der Verstorbenen bei 66 Jahren, während es in der Gruppe der Nichtverstorbenen bei 24 Jahren lag. Die verstorbenen Patienten hatten die Erstdiagnose im Alter von 19, 33, 66, 69 und 77 Jahren erhalten. (Tabelle 16)

Alter [Jahre]

Verstorben	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
nein	31	31,4	24,0	18,5	12	77	19	36
ja	5	52,8	66,0	25,3	19	77	26	73

**Tabelle 16: Statistik Alter bei Erstdiagnose der CED und Tod**

#### 4.7.6 Tod und Organversagen

Das Auftreten eines Organversagens während des Intensivaufenthaltes konnte als eine weitere Erklärungsgröße für den Tod ermittelt werden (p-Wert: 0,070). Von den 23 Fällen mit Organversagen sind 5 verstorben (22%), 18 sind nicht verstorben (78%). Alle verstorbenen Patienten wiesen vorher Organversagen auf. Es wurde kein Todesfall in der Patientengruppe ohne Organversagen verzeichnet.

#### 4.7.7 Multivariable logistische Regressionsanalyse – Zielgröße Tod

Um multiple Einflüsse der interessierenden Parameter auf das Überleben hin zu untersuchen, wurden zusätzlich multivariable logistische Regressionsmodelle berechnet. Nach schrittweiser Variablenselektion konnten jedoch keine unabhängigen Erklärungsfaktoren für ein Versterben eruiert werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse wurde bereits ein hoher Grad der Erklärbarkeit in den univariablen Analysen (durch die einzelnen Faktoren) erreicht, welcher durch eine zusätzliche multiple Zusammenhangsbetrachtung im multivariablen Ansatz nicht signifikant verbessert werden konnte.

#### 4.7.8 Weitere Analysen nicht signifikanter Faktoren zur Zielgröße Tod

##### CED und Todesereignisse

Drei von 24 CU-Fällen (13%) und zwei von 12 MC-Fällen (17%) verstarben. (Tabelle 17)

		CED		Gesamt
		Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	
Tod	nicht verstorben	21 87,5%	10 83,3%	31 86,1%
	verstorben	3 12,5%	2 16,7%	5 13,9%
Gesamt		24 100,0%	12 100,0%	36 100,0%

**Tabelle 17: Gegenüberstellung von Tod und CED**

### Laufende oder frühere intensiviertere Therapie vor Intensivaufnahme und Tod

Bei 12 CED-Fällen war vor Intensivaufnahme eine laufende oder frühere Therapie durchgeführt worden, die über Steroide und / oder 5-ASA-Präparate hinausging, in diesen Fällen mit Azathioprin, Ciclosporin oder Infliximab. Von diesen 12 verstarben 3 (25%). 60% der Verstorbenen und 29% der Nichtverstorbenen hatten zuvor eine intensiviertere Therapie erhalten. (Tabelle 18)

		laufende / frühere Therapie > Steroide und / oder 5-ASA		Gesamt
		nein	ja	
Tod	nicht verstorben	22 91,7%	9 75,0%	31 86,1%
	verstorben	2 8,3%	3 25,0%	5 13,9%
Gesamt		24 100,0%	12 100,0%	36 100,0%

**Tabelle 18: Gegenüberstellung von Tod und laufender oder früherer Therapie >Steroide und / oder 5-ASA-Präparate vor Intensivaufnahme**

### Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen und Tod

100% der Verstorbenen und 58% der Nichtverstorbenen litten an extraintestinalen Manifestationen. Von den 23 Fällen mit extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen sind 5 verstorben (22%), von den 13 Fällen ohne sind 0 verstorben. (Tabelle 19)

		Extra-GI Manifestationen und Komplikationen vorhanden		Gesamt
		nein	ja	
Tod	nicht verstorben	13 100,0%	18 78,3%	31 86,1%
	verstorben	0 0,0%	5 21,7%	5 13,9%
Gesamt		13 100,0%	23 100,0%	36 100,0%

**Tabelle 19: Gegenüberstellung von Tod und extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen**

## 4.8 Untersuchungen hinsichtlich Erklärungsfaktoren von Organversagen

### 4.8.1 Univariable logistische Regressionsanalysen – Zielgröße Organversagen

Ein weiterer wesentlicher zu untersuchender kritischer Endpunkt dieser Studie war, ob es im Rahmen des Intensivaufenthaltes zu einem Organversagen kam. Um explorativ den Erklärungsgehalt verschiedener patientenspezifischer und klinischer Parameter auf die Wahrscheinlichkeit von Organversagen hin zu untersuchen, wurden zunächst *univariable* logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Es zeigte sich, daß sich mit zunehmendem **Alter bei Intensivaufnahme** das Risiko für Organversagen signifikant erhöhte (p-Wert: 0,029). Die weiteren Faktoren, eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation, verminderte Laborwerte der Thrombozyten und des Quick bei Intensivaufnahme, sowie ob eine CU oder ein MC vorlag, lagen bezüglich ihres Erklärungsgehaltes für Organversagen knapp über der Signifikanzgrenze. (Tabelle 20)

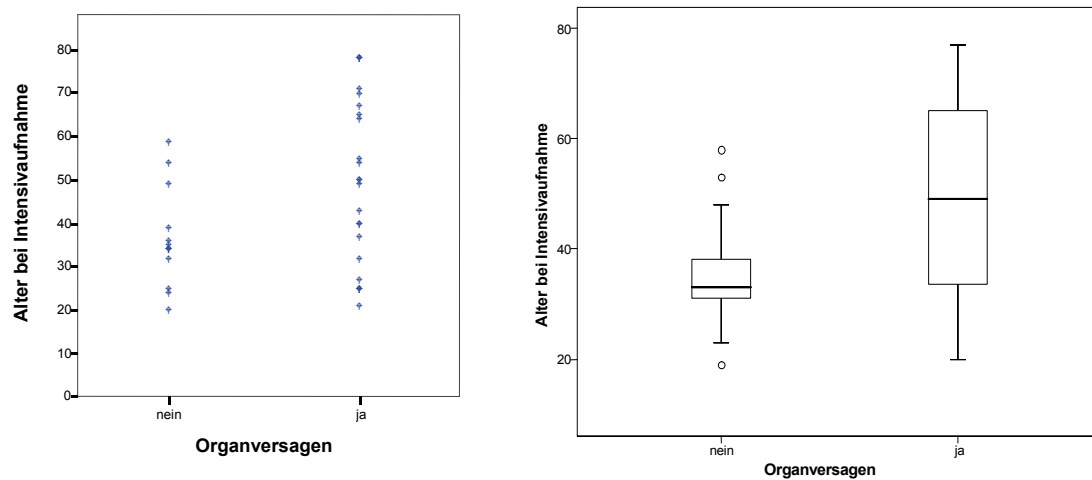
<b>Univariable logistische Regression: Organversagen</b>	<b>p-Wert</b>	<b>OR<sup>1</sup></b>	<b>95% KI<sup>2</sup></b>
<b>Alter bei Intensivaufnahme (Jahre)</b>	<b>0,029</b>	<b>1,05</b>	<b>&gt;1-1,11</b>
<b>Frühere CED-bedingte GI-Operation (ja vs. nein)</b>	<b>0,052</b>	<b>4,33</b>	<b>0,93-20,04</b>
<b>Labor bei Intensivaufnahme – Thrombozyten</b>	<b>0,059</b>	<b>1,00</b>	<b>0,99-1,00</b>
<b>Labor bei Intensivaufnahme – Quick</b>	<b>0,065</b>	<b>0,97</b>	<b>0,93-1,00</b>
<b>CED (CU=0, MC=1)</b>	<b>0,086</b>	<b>4,23</b>	<b>0,76-23,6</b>
BMI	0,115	1,15	0,96-1,38
Dauer der CED von ED bis Intensivaufnahme (Jahre)	0,176	1,05	0,97-1,14
Alter bei Erstdiagnose der CED (Jahre)	0,227	1,02	0,98-1,06
Komplikationen auf Intensivstation (ja vs. nein)	0,282	2,25	0,51-10,0
Jahr der Intensivaufnahme	0,282	1,08	0,94-1,24
Tage Klinikum Rechts der Isar insgesamt	0,286	1,01	0,99-1,03
Verweildauer Intensivstation (Tage)	0,297	1,05	0,97-1,14
Therapie EK (Stückzahl)	0,402	0,97	0,90-1,04
Elektrolytentgleisung bei Intensivaufnahme	0,501	1,61	0,40-6,44
Geschlecht (w=0, m=1)	0,587	1,47	0,37-5,86
Labor bei Intensivaufnahme – Hb	0,656	1,07	0,71-1,62
CED-ICU-Index	0,729	1,27	0,33-4,98
Laufende/frühere Therapie>Steroide und/oder 5-ASA	0,806	1,24	0,28-5,15
Extra-GI Manifestation u Komplikation (ja vs. nein)	0,825	1,17	0,28-4,79
Labor bei Intensivaufnahme – Leukozyten	0,903	1,05	0,94-1,18

1: OR = odds ratio; 2: KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 20: Univariable Regressionsanalysen - Zielgröße Organversagen**

#### 4.8.2 Organversagen und Alter bei Intensivaufnahme

Das Alter bei Intensivaufnahme stellte mit einem OR von 1,05 einen wichtigen assoziierten Risikofaktor für Organversagen dar (p-Wert: 0,029). Demnach mußte beispielsweise für einen Patienten, der 10 Jahre älter war als ein anderer, von einem erhöhten Risiko um den Faktor  $1,05^{10} = 1,63$  ausgegangen werden. Der jüngste Patient mit Organversagen war 20 Jahre, der älteste 77 Jahre. (Abbildung 20)



**Abbildung 20: Verteilung Alter bei Intensivaufnahme und Organversagen**

Patienten mit Organversagen waren signifikant älter als Patienten ohne Organversagen. So lag das mediane Alter in der Gruppe mit Organversagen bei 49 Jahren, während es in der Gruppe ohne Organversagen bei 33 Jahren lag (p-Wert (Mann-Whitney U-Test): 0,034). (Tabelle 21)

Alter [Jahre]

Organ- versagen	N	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Mini- mum	Maxi- mum	Perzentile	
							25	75
nein	13	35,5	33,0	11,5	19	58	27,5	43,0
ja	23	48,7	49,0	19,0	20	77	31,0	66,0

**Tabelle 21: Statistik Alter bei Intensivaufnahme und Organversagen**



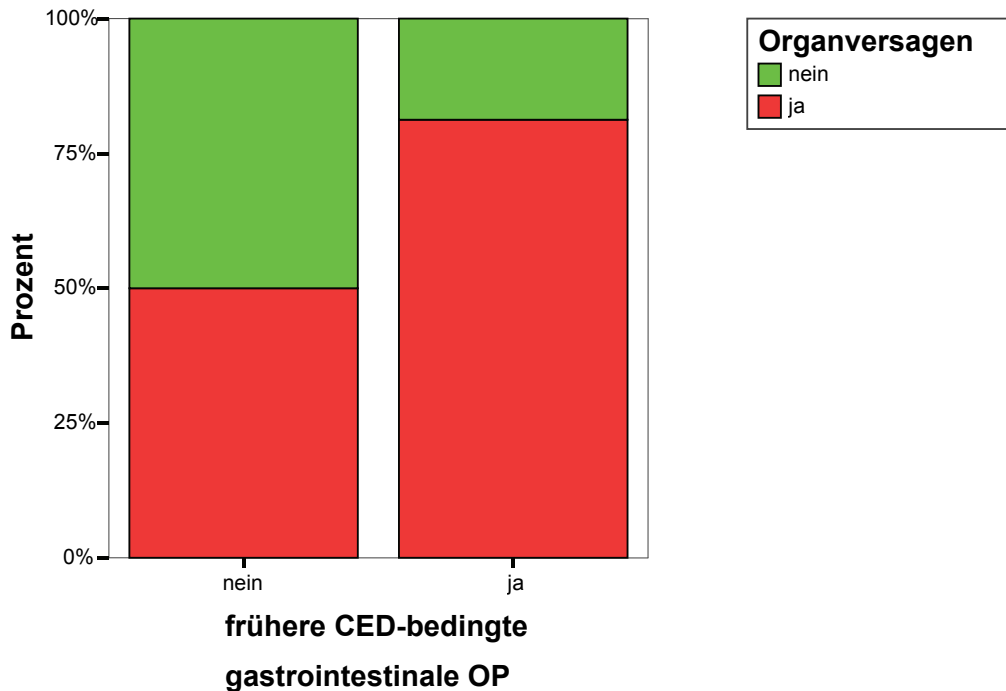
Für Patienten, die bei Intensivaufnahme älter als 50 Jahre waren, konnte zumindest eine Tendenz für ein höheres Risiko, ein Organversagen während des Intensivaufenthaltes zu entwickeln, festgestellt werden als für Patienten  $\leq 50$  Jahre (OR: 4,23; p-Wert: 0,10).

#### 4.8.3 Organversagen und frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation

Ein assoziierter Risikofaktor für Organversagen, für den tendenziell ein Zusammenhang gezeigt werden konnte, war mit einem OR von 4,33 eine *frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation* (p-Wert: 0,052). Der Anteil an Organversagen während des Intensivaufenthaltes war in der Gruppe mit früheren CED-bedingten gastrointestinalen Operationen mit 81% tendenziell höher als in der nicht operierten Gruppe (50%) (p-Wert Fischer Exakt-Test: 0,083). (Tabelle 22, Abbildung 21)

		frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation		Gesamt
		nein	ja	
Organversagen	nein	10 50,0%	3 18,8%	13 36,1%
	ja	10 50,0%	13 81,3%	23 63,9%
Gesamt		20 100,0%	16 100,0%	36 100,0%

**Tabelle 22: Gegenüberstellung von Organversagen und früherer CED-bedingter gastrointestinaler Operation**

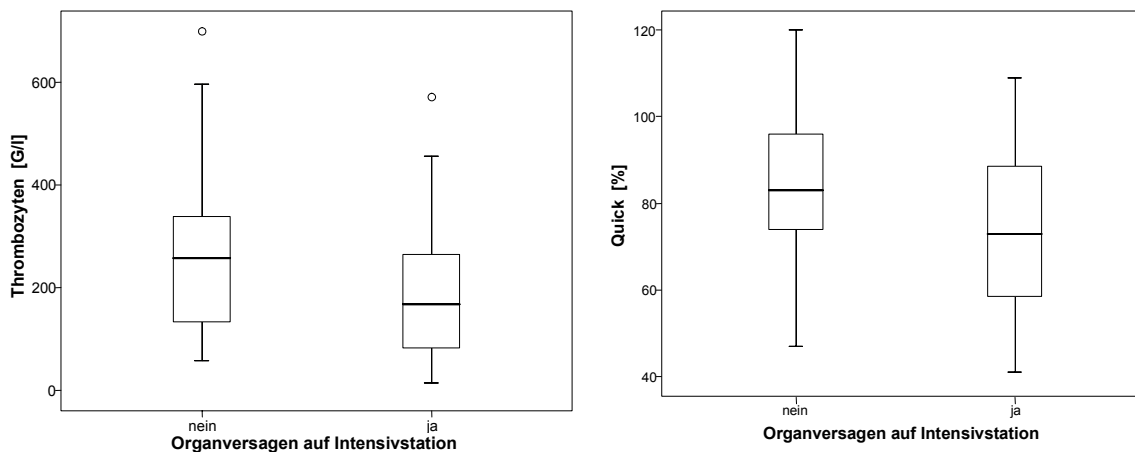


**Abbildung 21: Frühere CED-bedingte gastrointestinale OP und Organversagen**

#### 4.8.4 Organversagen und Labor bei Intensivaufnahme –Thrombozyten und Quick

Eine weitere mögliche Erklärungsgröße für Organversagen, für die jedoch nur tendenziell ein Zusammenhang gezeigt werden konnte, waren die Laborwerte der Thrombozyten und des Quick bei Intensivaufnahme (p-Werte: 0,059 und 0,065).

Bei Patienten mit Organversagen konnten bei Aufnahme auf Intensivstation sowohl für Thrombozyten als auch für den Quick-Wert tendenziell niedrigere Laborwerte festgestellt werden. So lag der Median der Thrombozyten bei Intensivaufnahme in der Gruppe mit Organversagen bei 168 G/l, während er in der Gruppe ohne Organversagen bei 258 G/l lag. Der mediane Laborwert des Quick bei Intensivaufnahme lag in der Gruppe mit Organversagen bei 73%, während er in der Gruppe ohne Organversagen bei 83% lag. (Abbildung 22, Tabelle 23)



**Abbildung 22: Verteilung Organversagen und Laborwerte von Thrombozyten und Quick bei Intensivaufnahme 2/11**

Organversagen	N	Mittelwert	Median	SD <sup>1</sup>	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25	75	
Thrombozyten [G/l]	nein	13	298,6	258	203,2	58	699	121	435
	ja	23	188,7	168	138,3	14	572	62	266
Quick [%]	nein	13	85,8	83	21,2	47	120	71	99
	ja	23	72,4	73	20,1	41	109	58	89

1: SD = Standardabweichung

**Tabelle 23: Deskriptive Statistiken der Laborwerte bei Intensivaufnahme von Thrombozyten und Quick und das Auftreten von Organversagen auf Intensivstation**

#### 4.9 Multiples logistisches Regressionsmodell – Zielgröße Organversagen

Um multiple Einflüsse der analysierten Parameter auf ein Organversagen hin zu untersuchen, wurden zusätzlich *multivariable* logistische Regressionsmodelle berechnet. Nach schrittweiser Variablenselektion konnten unabhängige Erklärungsfaktoren bezüglich Organversagen herausgefunden werden.

Es zeigte sich im multiplen logistischen Regressionsmodell, daß **die Art der CED, eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation und das Alter bei Intensivaufnahme unabhängige signifikante Erklärungsfaktoren** für das kritische Ereignis **Organversagen** während des Intensivaufenthaltes darstellten. Demnach haben **MC-Patienten** eine etwa 13mal höhere Chance, ein Organversagen zu entwickeln als CU-Patienten. Patienten, bei denen bereits eine frühere CED-bedingte Operation durchgeführt wurde, hatten eine etwa 10mal höhere Chance, ein Organversagen zu entwickeln. Beim Alter bei Intensivaufnahme stieg die Chance ein Organversagen zu erleiden mit jedem zusätzlichen Lebensjahr um 9%. Somit hatte beispielsweise ein 45-jähriger im Vergleich zu einem 35-jährigen Patienten ein  $1,09^{10} = 2,37$ mal höheres Risiko, ein Organversagen zu entwickeln. Um mögliche Verzerrungen der odds ratio-Schätzungen durch ungleichverteilte Confoundervariablen (Störgrößen) zu reduzieren (bei nicht randomisierter Studie), wurde das multiple Regressionsmodell für Geschlecht adjustiert. (Tabelle 24)

	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall für OR
CED (CU vs MC)	0,023	13,34	1,42-125,23
Frühere CED-bedingte GI-OP	0,047	9,50	1,03-87,36
Alter bei Intensivaufnahme	0,011	1,09	1,02-1,16
Geschlecht	0,657	1,50	0,25-8,89
Konstante	0,009	0,01	

**Tabelle 24: Multiples logistisches Regressionsmodell zur Zielgröße Organversagen, adjustiert für Geschlecht**

## 4.10 Untersuchungen hinsichtlich Erklärungsfaktoren der Verweildauer auf Intensivstation

### 4.10.1 Univariable lineare Regressionsanalysen – Zielgröße Verweildauer auf Intensivstation 2/11

Ein weiterer wesentlicher zu untersuchender wichtiger Endpunkt dieser Studie war die Verweildauer auf Intensivstation. Um explorativ den Erklärungsgehalt verschiedener patientenspezifischer und klinischer Parameter auf die Verweildauer hin zu untersuchen, wurden *univariable* lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

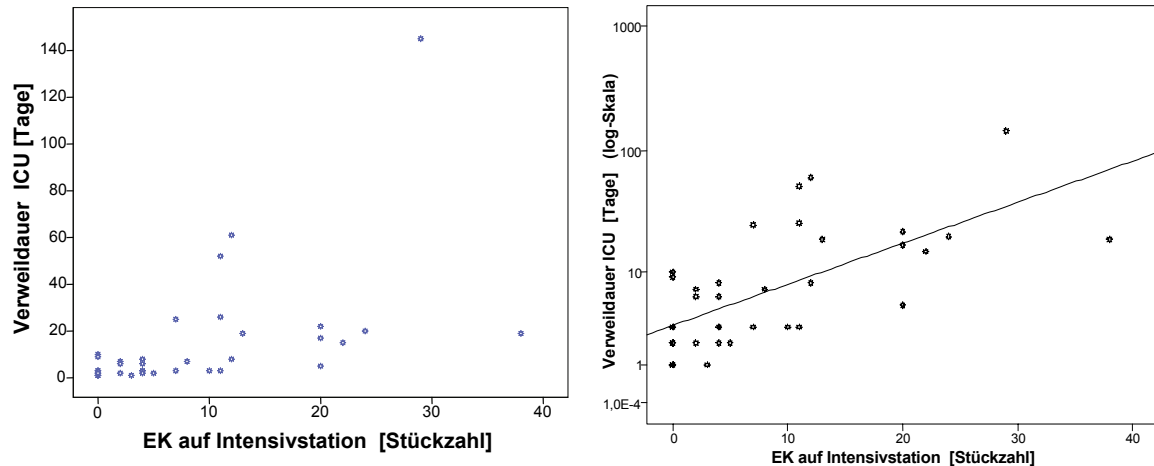
Es zeigte sich, daß drei Faktoren signifikant mit der Zielgröße Verweildauer auf Intensivstation assoziiert waren. Dies war zum einen die **Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate**. Weitere Faktoren zur Erklärbarkeit der Verweildauer auf Intensivstation waren auf Intensivstation aufgetretenen **Komplikationen** (p-Wert: 0,034) sowie der im Rahmen dieser Studie prospektiv definierte **CED-ICU-Index** (p-Wert: 0,047). (Tabelle 25)

<b>Univariable lineare Regression: ln(Tage Intensivstation 2/11)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Therapie EK (Stückzahl)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Komplikationen auf Intensivstation (ja vs. nein)</b>	<b>0,034</b>
<b>CED-ICU-Index</b>	<b>0,047</b>
Jahr der Intensivaufnahme	0,187
Therapie Katecholamine (ja vs. nein)	0,196
frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation (ja vs. nein)	0,236
Elektrolytentgleisung bei Intensivaufnahme	0,327
CED (CU=0, MC=1)	0,361
Dauer der CED von Erstdiagnose bis Intensivaufnahme (Jahre)	0,441
Geschlecht (w=0, m=1)	0,604
BMI	0,611
Alter bei Aufnahme auf Intensivstation (Jahre)	0,627
Labor bei Intensivaufnahme – Hb	0,651
Alter bei Erstdiagnose der CED (Jahre)	0,664
Organversagen während Intensivaufenthalt (ja vs. nein)	0,795
Labor bei Intensivaufnahme – Quick	0,803
Laufende/frühere Therapie > Steroide und/oder 5-ASA-Präparate	0,856
Labor bei Intensivaufnahme – Leukozyten	0,892

**Tabelle 25: Univariable lineare Regressionsanalysen: ln(Tage Intensivstation 2/11)**

#### **4.10.2 ICU-Verweildauer und Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate**

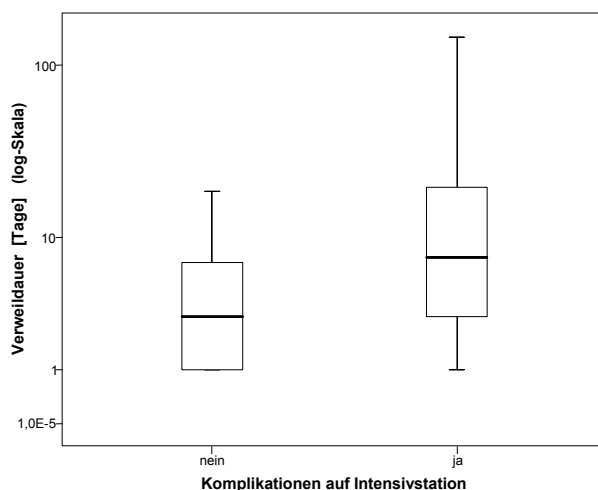
Es konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate und der Verweildauer auf Intensivstation festgestellt werden (Korrelationskoeffizient = 0,660,  $p < 0,001$ ). (Abbildung 23)



**Abbildung 23: Korrelation der Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate (EK) mit der Verweildauer auf Intensivstation**

#### 4.10.3 ICU-Verweildauer und Komplikationen während des Intensivaufenthaltes

Patienten mit Komplikationen während des Intensivaufenthaltes hatten signifikant längere Aufenthaltszeiten (p-Wert (Mann-Whitney-U-Test): 0,034). So lag die mediane Verweildauer auf Intensivstation 2/11 in der Gruppe ohne Komplikationen bei drei Tagen, während sie in der Gruppe mit Komplikationen bei acht Tagen lag. (Abbildung 24, Tabelle 26)



**Abbildung 24: Verteilung der Komplikationen vs. Verweildauer auf Intensivstation**

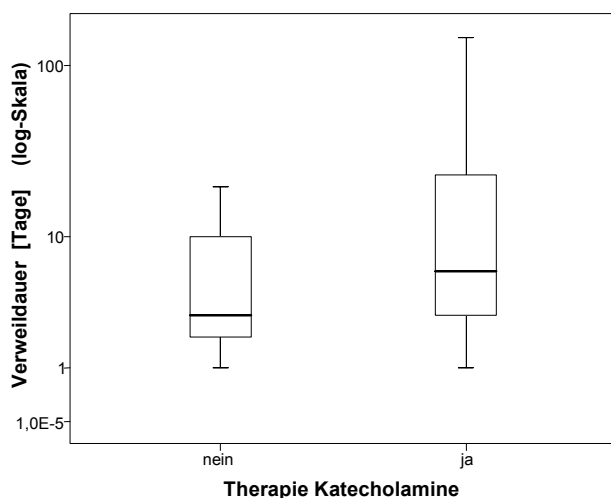
## ICU-Verweildauer [Tage]

Komplikation auf ICU	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
nein	10	5	3	5,6	1	19	1	7
ja	26	18	8	29,9	1	145	3	21

**Tabelle 26: Statistik Verweildauer auf Intensivstation 2/11 und Komplikationen**

#### 4.10.4 Verweildauer Intensivstation 2/11 und Katecholamine

Patienten, die im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes katecholaminpflichtig wurden, hatten tendenziell längere Verweilzeiten auf Intensivstation 2/11 zu verzeichnen (p-Wert (Mann-Whitney-U-Test): 0,196). So lag die mediane Verweildauer in der Gruppe ohne Katecholamine bei drei Tagen, während sie in der katecholaminpflichtigen Gruppe bei sechs Tagen lag. (Abbildung 25, Tabelle 27)



**Abbildung 25: Verteilung Verweildauer Intensivstation versus Katecholamine**

## Verweildauer Intensivstation [Tage]

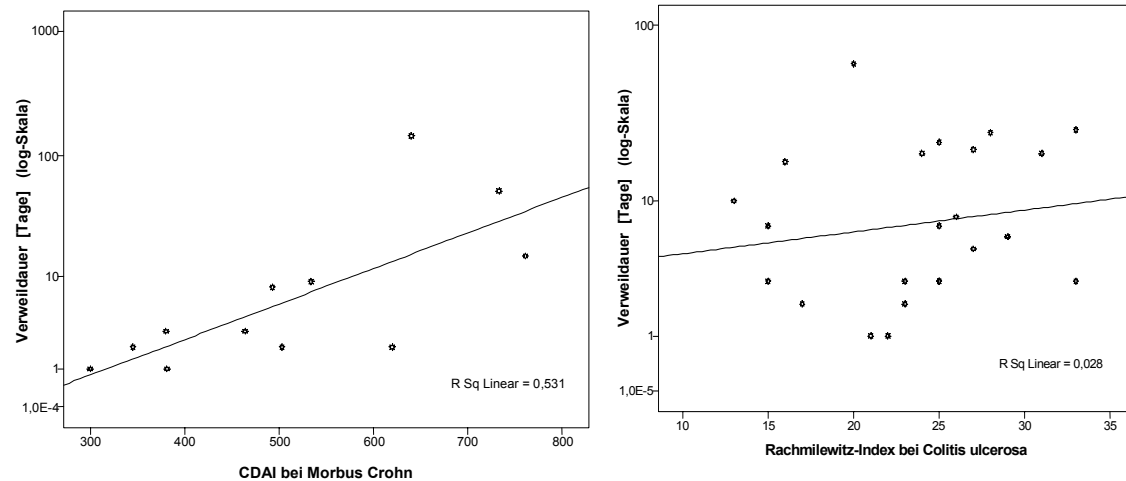
Therapie Katecholamine	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
nein	17	7	3	6,8	1	20	2	13
ja	19	21	6	34,5	1	145	3	25

**Tabelle 27: Statistik Verweildauer auf Intensivstation und Katecholamine**



#### 4.10.5 Verweildauer Intensivstation 2/11 und Aktivitätsindizes

Interessanterweise korrelierten die **CDAI**-Werte beim MC signifikant mit der Verweildauer auf Intensivstation 2/11 (Korrelation (Spearman's rho) = 0,746; p-Wert: 0,005), während für den **Rachmilewitz-Index** bei CU kein Zusammenhang mit der Verweildauer zu erkennen war. (Abbildung 26, Tabelle 28)

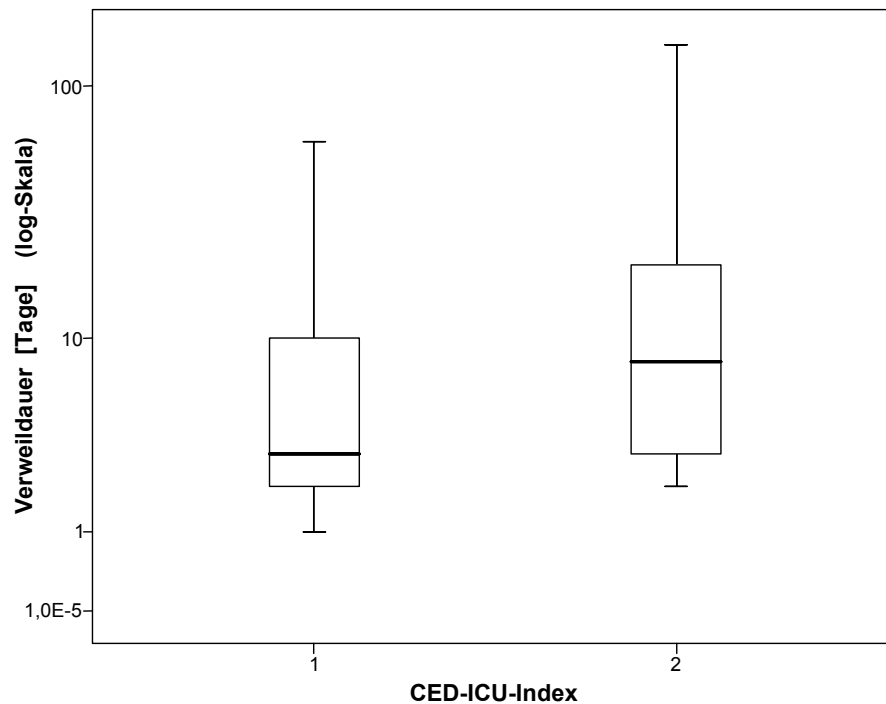


**Abbildung 26: Verweildauer Intensivstation versus CDAI und Rachmilewitz-Index**

	Spearman's-Rho Korrelationskoeffizient	p-Wert	N
<b>CDAI bei MC</b>	<b>0,746</b>	<b>0,005</b>	<b>12</b>
Rachmilewitz-Index bei CU	0,258	0,224	24

**Tabelle 28: Korrelationen CDAI und Rachmilewitz-Index zur Intensivverweildauer**

Patienten mit einem **CED-ICU-Index** von 2 (Rachmilewitz-Index  $\geq 26$ , CDAI  $\geq 450$ ) hatten eine signifikant längere Verweildauer auf Intensivstation (p-Wert (Mann-Whitney-U-Test): 0,047). (Abbildung 27, Tabelle 29)



**Abbildung 27: Verteilung Verweildauer auf Intensivstation versus CED-ICU-Index**

ICU-Verweildauer [Tage]

CED-ICU-Index	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
1	18	9	3	14,5	1	61	2	12
2	18	20	8	33,7	2	145	3	21

**Tabelle 29: Statistik Verweildauer ICU in Tagen und CED-ICU-Index**

**CED-ICU-Index:** 1 = Rachmilewitz-Index  $<26$  / CDAI  $<450$

2 = Rachmilewitz-Index  $\geq 26$  / CDAI  $\geq 450$

#### 4.11 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Verweildauer auf Intensivstation 2/11

Um multivariable Einflüsse der verschiedenen analysierten Parameter bezüglich der Verweildauer auf Intensivstation 2/11 zu untersuchen, wurde ein *multiple lineares Regressionsmodell* berechnet. Bei dieser Analyse erwiesen sich die **Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate** sowie das Auftreten einer **Komplikation auf Intensivstation** als unabhängige Erklärungsvariablen. Um mögliche Störeinflüsse der demographischen Merkmale Geschlecht und Alter auszuschließen, wurden die Regressionsberechnungen adjustiert für diese Variablen durchgeführt. Der Anstieg bezeichnet den jeweiligen Regressionskoeffizienten. (Tabelle 30)

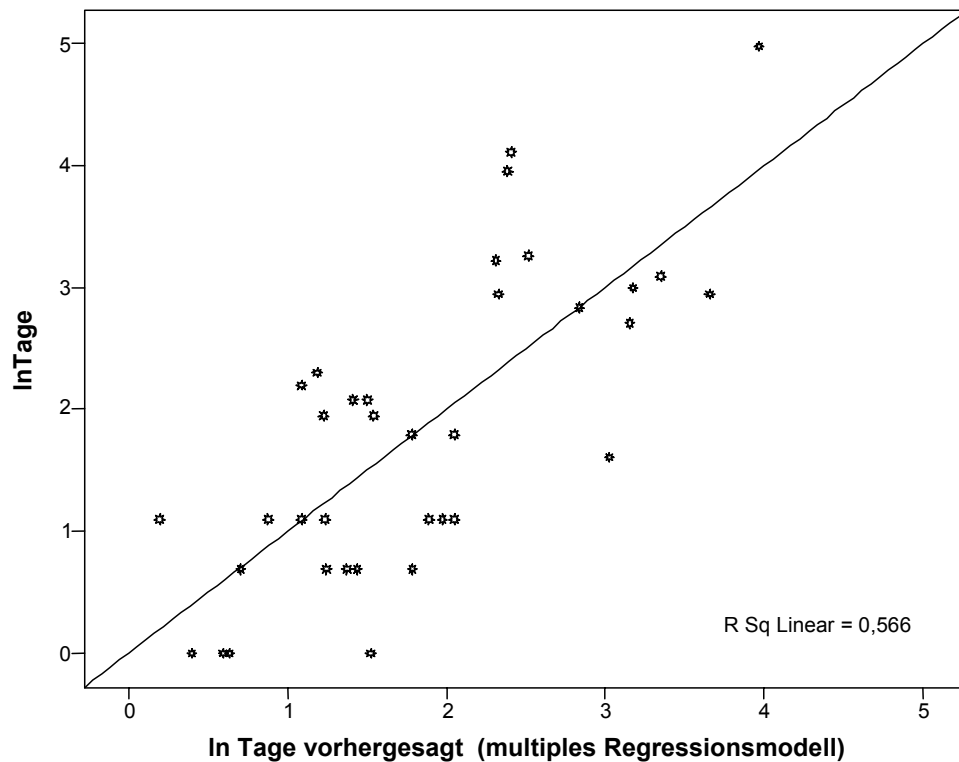
	Anstieg	Standard- fehler	p-Wert	95%-Konfidenz- intervall für Anstieg
(Konstante)	-0,013	0,500	0,979	-1,033-1,006
<b>Therapie EK (Stückzahl)</b>	<b>0,087</b>	<b>0,016</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,055-0,120</b>
<b>Komplikationen auf ICU</b>	<b>0,828</b>	<b>0,331</b>	<b>0,018</b>	<b>0,153-1,503</b>
Alter bei Intensivaufnahme	0,012	0,009	0,187	-0,006-0,029
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,017	0,297	0,954	-0,622-0,588

**Tabelle 30: Multiple lineare Regressionsanalyse adjustiert für Alter und Geschlecht zur Verweildauer auf Intensivstation auf 2/11**

Es ergibt sich aus obigem Modell eine vorhergesagte Verweildauer von:

Verweildauer [Tage] =  $\exp(-0,013 + 0,087 \cdot \text{EK (Stückzahl)} + 0,828 \cdot \text{Komplikationen (nein=0/ja=1)} + 0,012 \cdot \text{Alter} - 0,017 \cdot \text{Geschlecht (w=0/m=1)})$

Mit dem vorliegenden Regressionsmodell, mit den Einflußfaktoren Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate, Komplikationen während des Intensivaufenthaltes, Alter bei Intensivaufnahme und Geschlecht, konnte die Verweildauer auf Intensivstation der Fälle dieser Studie mit einer beachtlichen Güte (erklärte Varianz = 56,6%) vorhergesagt werden. (Abbildung 28)



**Abbildung 28: Im multiplen Regressionsmodell ermittelte Verweildauer versus tatsächlicher Verweildauer auf Intensivstation 2/11**

## 4.12 Kasuistiken

Im Laufe dieser Studie wurde eine Fülle hochinteressanter Einzelfälle intensivpflichtiger CED-Patienten gesammelt. Um ein Bild des analysierten Patientenkollektivs zu erhalten, werden hier exemplarisch einige Verläufe charakterisiert und dargestellt.

### 4.12.1 Ciclosporin-Therapie bei einer Schwangeren mit Colitis ulcerosa

Beachtenswert ist bei dieser und bei der nachfolgenden Fallbeschreibung, daß bis zum Zeitpunkt beider Patientenaufnahmen lediglich eine Kasuistik zur Ciclosporin-Therapie bei Schwangeren vorlag.

Die **33-jährige CU-Patientin** wurde 1996 bei **transfusionspflichtiger unterer GI-Blutung und Candida-Sepsis in der 25. SSW** auf Intensivstation 2/11 aufgenommen. Die Erstdiagnose der CU mit einer Pancolitis wurde vor 13 Jahren im Alter von 20 Jahren gestellt. Von 1983 bis 1994 hatte die Patientin fünf Schübe die stationär behandelt werden mußten. Seit 1994 war die CU weitgehend in Remission mit 1-2 Stühlen pro Tag. Die Patientin mit einem **BMI von 16,4 kg/m<sup>2</sup>** bei Intensivaufnahme war im bisherigen Krankheitsverlauf mit *systemischen Steroiden und Sulfasalazin* therapiert worden. Seit 1994 hatte sie keine Medikamente gegen die CU eingenommen. In der 12. SSW setzte ein akuter Schub ein mit **20-25 zum Teil blutigen Stühlen pro Tag** sowie mit einem Gewichtsverlust von 4 kg innerhalb von drei Wochen. Die Patientin war bereits vor dieser Fallbeschreibung umfangreich transfusionspflichtig und intensivpflichtig gewesen. Sie wurde in der 25. SSW der ersten Schwangerschaft auf Intensivstation 2/11 aufgenommen. Bei Aufnahme hatte die Patientin folgende **Laborwerte**: Hb 8,4 g/dl, Leukozyten 16,50 G/l, CRP 1,7 mg/dl, Quick 92%, Thrombozyten 251 G/l, Natrium 131 mmol/l, Kalium 4,2 mmol/l, Bilirubin 1,6 mg/dl, Pseudocholinesterase 1.380 U/l. Trotz des Einsatzes von Hochdosis-Steroid-Therapie, topischer Steroide sowie Salofalk systemisch und topisch konnte keine Remission erzielt werden. Die CU-Aktivität war hoch, es konnte ein Rachmilewitz-Index von 24 festgestellt werden. Während dieses Intensivaufenthaltes mußte die Patientin mit 13 EK und 7 HA zu 100 ml 20% versorgt werden. Bereits vor Aufnahme entwickelte die Patientin eine **Candida-Sepsis mit Fieberschüben bis >39 °C**. Daher entschloß man sich trotz bestehender Schwangerschaft zur Therapie mit **Ciclosporin**. Dies geschah, bei vitaler Bedrohung der Patientin, im Hinblick auf die deutlich beeinträchtigte Kindesentwicklung

bzw. um einen Zeitgewinn für die Kindesentwicklung zu haben sowie um eine Kolektomie zu vermeiden. Beachtenswert ist hierbei, daß zuvor lediglich eine Kasuistik zur Ciclosporin-Therapie bei Schwangeren vorlag (Bertschinger 1995). Unter der Therapie mit **Ciclosporin i.v.** kam es bereits *innerhalb von drei Tagen zu einem Ansprechen der Therapie, sowie innerhalb einer Woche zu einer deutlichen klinischen und laborchemischen Besserung*. Nach 21 Tagen konnte die intravenöse Therapie für weitere fünf Wochen auf orales Ciclosporin umgestellt werden. Unter Ciclosporin traten passager AV-Blocks II° (Typ Wenkebach) auf, außerdem entwickelte die Patientin eine Hypertrichose. In der **26. SSW** wurde bei hochgradig pathologischer Dopplersonographie und dem Verdacht einer Plazentainsuffizienz eine **Notsektio** durchgeführt. Das Neugeborene erlitt eine Femurfraktur, eine drittgradige Hirnblutung und ein Atemnotsyndrom. Es wurde beatmet und intensivmedizinisch versorgt. Im weiteren Verlauf nach Entlassung zeigte sich eine *normale Kindesentwicklung*. Es konnte keine Störung der körperlichen und intellektuellen Entwicklung festgestellt werden. Die Patientin erlitt in den nachfolgenden zehn Jahren zwei weitere steroidpflichtige CU-Schübe und befand sich unter Mesalazin-Therapie in Remission.

Es konnte bei dieser schwangeren Patientin eine drohende Kolektomie durch die eingeleitete Ciclosporintherapie wirkungsvoll verhindert werden. Innerhalb kurzer Zeit konnte ein schwerster Schub in Remission geführt werden. Es war auch in der Nachbeobachtungszeit kein erkennbarer Schaden des Kindes durch die Ciclosporintherapie erkennbar. Bis heute, also von 1996-2008, wurde bei dieser Patientin keine Kolektomie notwendig.

#### 4.12.2 Ciclosporin-Therapie bei einer Schwangeren mit steroidrefraktärer CU

Die **31-jährige CU-Patientin** wurde 1998 bei akutem Schub mit Hb- und kreislaufwirksamer unterer GI-Blutung in der **21. SSW** auf Intensivstation 2/11 aufgenommen. Die Erstdiagnose der CU mit einer Pancolitis wurde sechs Jahre zuvor im Alter von 25 Jahren gestellt. Die Patientin mit einem BMI von 21,2 kg/m<sup>2</sup> hatte im bisherigen Krankheitsverlauf *keine Steroidtherapie* erhalten. Bei ein bis zwei blanden Schüben pro Jahr hatte sie bisher keine Dauermedikation, jedoch rasche Besserung auf Salofalk-Klysmen erfahren. Während der bisherigen Schübe litt sie an fünf bis acht blutig-tingierten breiigen Stühlen pro Tag, ohne Fieber und ohne Tenesmen. An extraintestinaler Manifestation litt sie an Arthritis. Die Patientin wurde in der 18. SSW der ersten

Schwangerschaft bei etwa 20 wässrig-blutigen Stühlen/Tag und einem Gewichtsverlust von 6 kg innerhalb der letzten vier Wochen in einer externen Klinik aufgenommen und dort 22 Tage versorgt. Bei einem **Hb von bis zu 5,4 g/dl** wurde die Patientin vor Aufnahme auf Intensivstation 2/11 mit 8 EK versorgt. Bei Aufnahme hatte die Patientin folgende **Laborwerte: Hb 6,0 g/dl**, Leukozyten 9,09 G/l, CRP 3,5 mg/dl, Quick 96%, Thrombozyten 133 G/l, Natrium 132 mmol/l, Kalium 3,3 mmol/l. Die Patientin war kreislaufstabil, orientiert und atmete spontan.

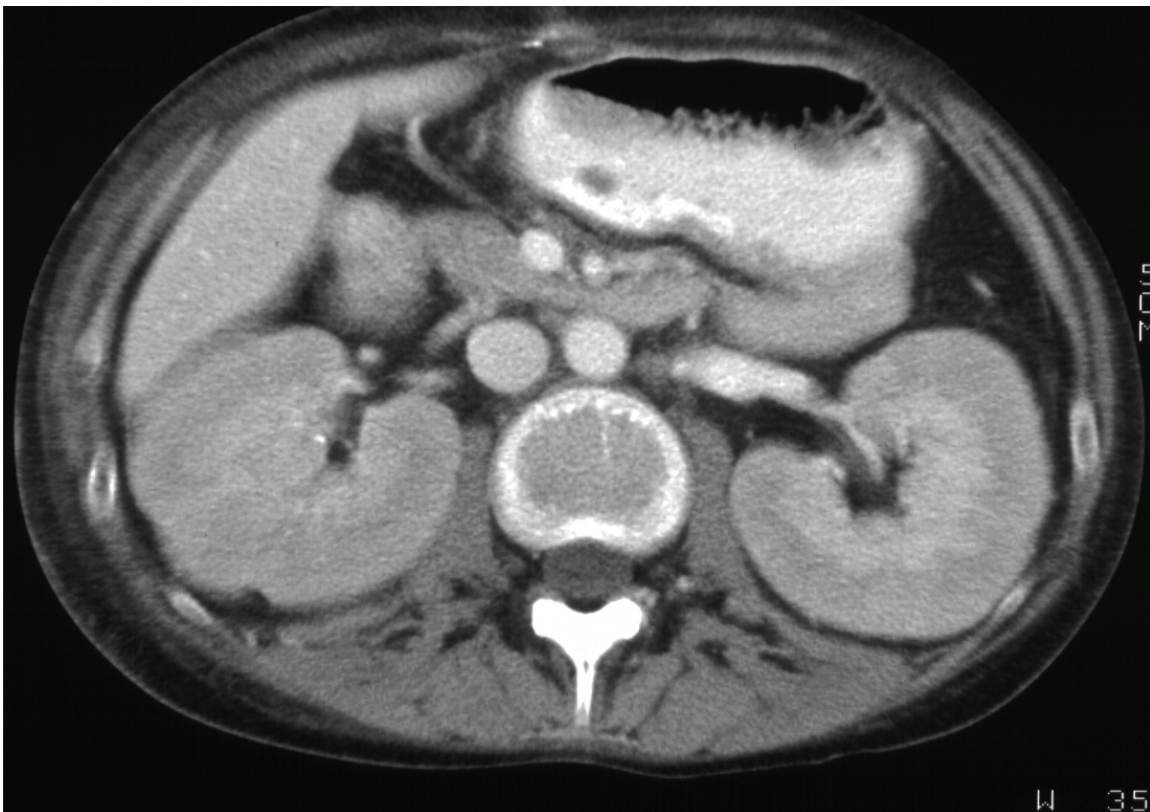
Trotz des Einsatzes systemischer und topischer Steroide sowie Salofalk kam es zu *massiven GI-Blutungen* und einer *hohen Krankheitsaktivität* mit einem **Rachmilewitz-Index von 31**. Insgesamt mußte die Patientin während ihres 19-tägigen Aufenthaltes auf Intensivstation 2/11 mit **31 EK, 6 FFP, 45 Humanalbumin zu 100 ml 20%, 3.750 IE Antithrombin III sowie 5.000 IE Fibrogammin / Faktor XIII** versorgt werden. Bei vitaler Bedrohung der Patientin, und um eine Kolektomie zu vermeiden, entschloß man sich trotz bestehender Schwangerschaft zur Therapie mit Ciclosporin. Die Mortalität für Mutter und Kind ist bei der Kolektomie einer Schwangeren auch heute noch sehr hoch. Unter der Therapie mit **Ciclosporin i.v.** kam es *innerhalb von sieben Tagen* zu einer deutlichen Besserung. Die gastrointestinalen Blutungen, die abdominellen Schmerzen, die Anzahl der Stühle und das Allgemeinbefinden der Patientin verbesserten sich erheblich. Zwölf Tage nach Beginn der Ciclosporin-Therapie wurde das letzte Erythrozytenkonzentrat verabreicht. Im weiteren Verlauf wurde auf orale Medikation umgestellt. Auch endoskopisch war eine deutliche Befundbesserung zu erkennen. Die Patientin wurde während des gesamten stationären Aufenthaltes regelmäßig gynäkologisch betreut. Es konnte eine zeitgerechte Kindesentwicklung und eine normale Fruchtwassermenge festgestellt werden. Die Patientin wurde insgesamt 29 Tage im Klinikum Rechts der Isar versorgt, hiervon 19 Tage auf der Intensivstation 2/11. Die Patientin konnte unter oraler Ciclosporin-Therapie nach Hause entlassen werden.

Als *Nebenwirkung* entwickelte sie unter Ciclosporin-Therapie einen Hirsutismus, der sich nach Absetzen wieder zurückbildete. Da die Patientin eine Therapie mit Azathioprin verweigerte, wurde eine Therapie mit Mesalazin zur Remissionserhaltung begonnen. In der **36. SSW** wurde bei **Spontangeburt** ein *gesundes Kind* geboren. Während einer siebenjährigen Nachbeobachtungszeit konnte eine normale Kindesentwicklung festgestellt werden. Die Patientin hatte in den nachfolgenden Jahren vier leichte Schübe. Der nächste CU-Schub, der klinisch versorgt werden mußte, war im Jahre 2003, etwa fünf Jahre nach

diesem Intensivaufenthalt. Bis zum heutigen Zeitpunkt, also von 1996-2008, wurde bei dieser Patientin keine Kolektomie notwendig.

#### 4.12.3 Ausgedehnte Phlebothrombose bei Morbus Crohn

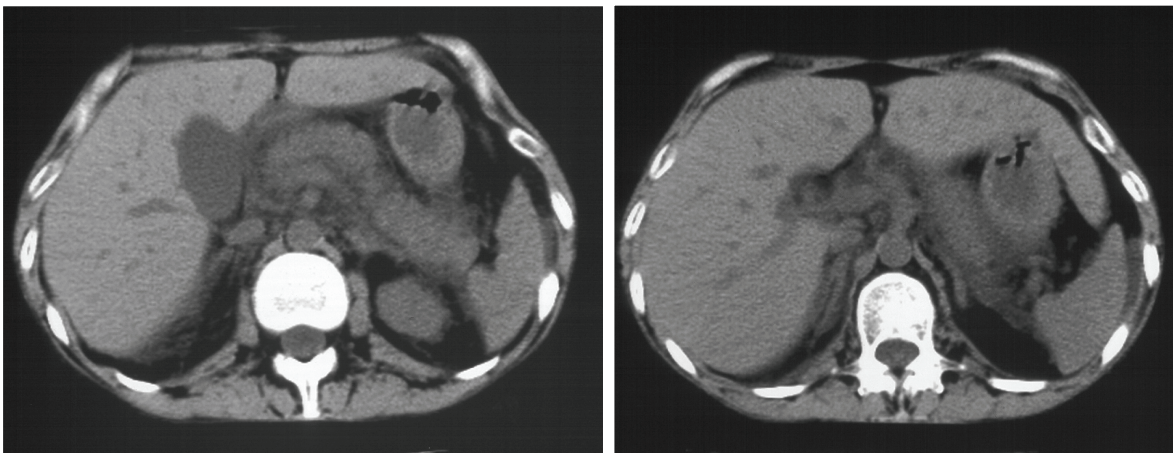
Die **24-jährige MC-Patientin** wurde 1993 mit einer ausgedehnten akut aufgetretenen **Phlebothrombose** im rechten Becken-Beinbereich aufgenommen. Bei der Patientin wurde vor 8 Jahren im Alter von 16 Jahren ein **Morbus Crohn** diagnostiziert mit einem Befall des Kolons und des terminalen Ileums. Sie hatte seit 1985 vier stationäre Aufenthalte wegen des MC. 1992 wurde eine subtotale Kolektomie durchgeführt. Ein Nephrotisches Syndrom auf der Basis von Amyloidnieren mit präterminaler Niereninsuffizienz war vorbekannt (Abbildung 29), ebenso wie eine renale Anämie, Hypo-, Dysproteinämie, eine Steatosis hepatis, Cholezystolithiasis und Splenomegalie. In der Vorgeschichte war ein massives Eiweißverlustsyndrom bei multiplen enteralen Fistelbildungen des Kolons aufgetreten.



**Abbildung 29: Schnitt in Höhe des Nierengefäßstieles mit deutlich verbreitertem Nierenparenchym bei Amyloidnieren**



Der MC war bisher mit *systemischen Steroiden und 5-ASA-Präparaten* therapiert worden. Die Patientin mit einem **BMI von 15,2 kg/m<sup>2</sup>** wurde bei deutlich reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand mit einem erheblich geschwollenen rechten Bein mit sichtbarer Kollateralenbildung aufgenommen. Es konnte eine **ausgedehnte Phlebothrombose im Becken-Beinbereich** festgestellt werden. Der Thrombus reichte etwa 8 cm in die Vena cava hinein und endete 2 cm unterhalb der rechten Nierenarterie. Die Patientin wurde 33 Tage im Klinikum Rechts der Isar versorgt, davon 9 Tage auf der Intensivstation 2/11. Es wurde ein CDAI von 534 und eine Wien-Klassifikation A1L2B2 w1231 ermittelt. Bei Aufnahme hatte die Patientin folgende **Laborwerte**: Hb 8,6 g/dl, Leukozyten 10,10 G/l, Quick 95%, Thrombozyten 572 G/l, Natrium 138 mmol/l, Kalium 4,3 mmol/l. Die Patientin wurde mit systemischen Steroiden therapiert. Blutprodukte wurden keine verabreicht. Sie war katecholaminpflichtig und hochgradig lungenemboliegefährdet. Die Implantation eines Cavaschirmes wurde von der Patientin abgelehnt. Im Rahmen der Umstellung der Antikoagulation von Heparin auf Marcumar entwickelte die Patientin eine **akute schwere Pankreatitis**, die auf eine **Einblutung in die Duodenalwand** mit nachfolgender Obstruktion des Ductus pancreaticus zurückzuführen war. (Abbildung 30)



**Abbildung 30: Deutliche Zeichen einer schweren Pankreatitis bei Einblutung in die Duodenalwand**

Während des Intensivaufenthaltes war eine deutliche klinische Befundbesserung der Phlebothrombose zu erkennen. Bei Entlassung hatte die Patientin 10-15 wässrig-schleimige, nichtblutige Stühle pro Tag. Die ödematöse Pankreatitis bildete sich unter parenteraler Ernährung und Nahrungskarenz langsam zurück. Eine CT-Kontrolluntersuchung wurde von der Patientin abgelehnt.

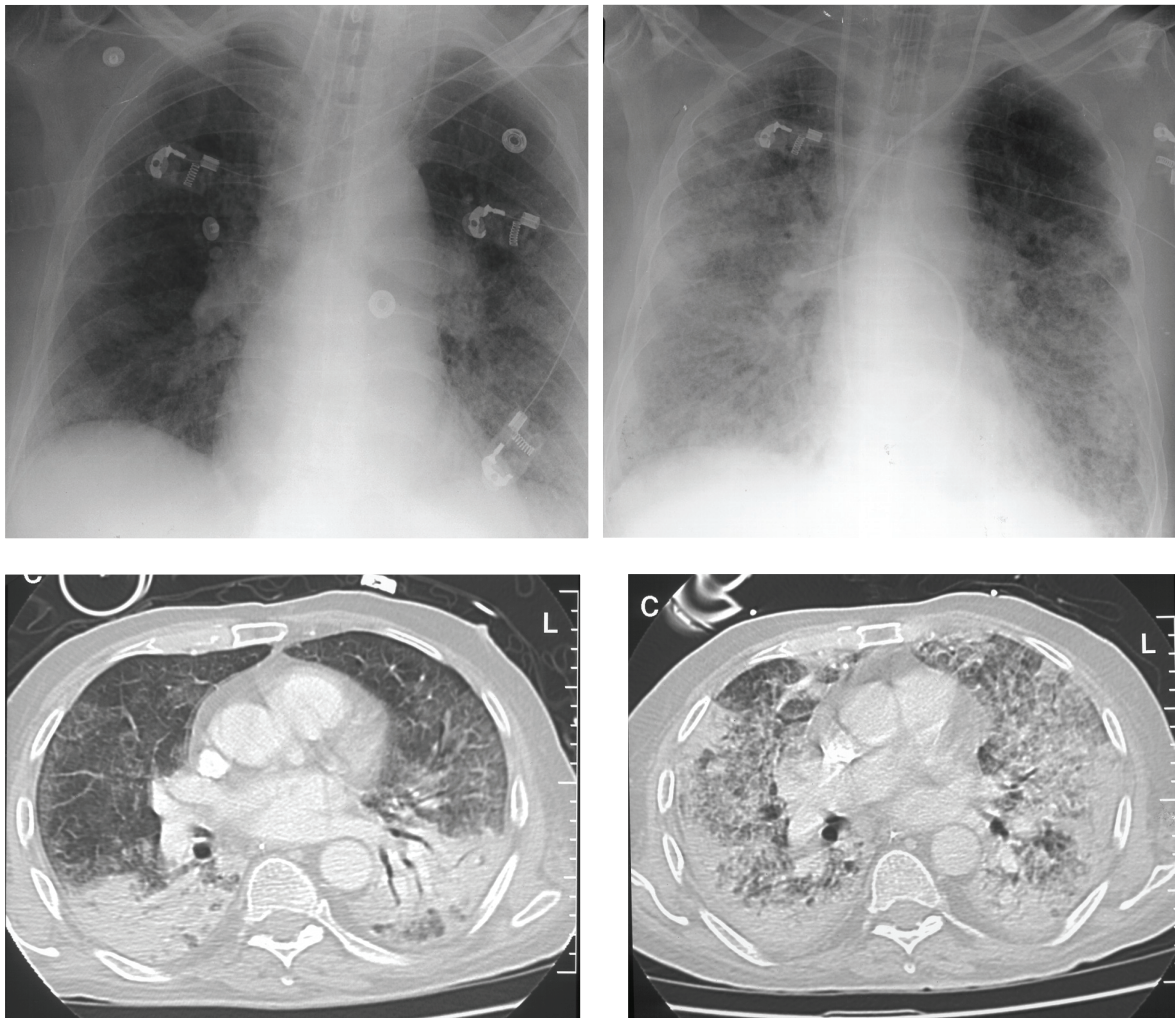
Mit sechs von 36 Fällen bildet die Gruppe mit thromboembolischen Ereignissen die drittgrößte Gruppe als Grund der Intensivaufnahme dieser Studie. Hierbei ergeben sich besondere Schwierigkeiten und Komplikationen insbesondere der Antikoagulation bei aktiver CED, wie hier beispielsweise mit Einblutung in die Duodenalwand unter Marcumar.

#### **4.12.4 Tödlicher Verlauf einer Pneumocystis carinii-Pneumonie unter Immunsuppression bei Colitis ulcerosa**

In der Behandlung der CED haben in den letzten 15 Jahren Immunsuppressiva wie Ciclosporin und Azathioprin eine zunehmende Bedeutung erlangt. Hierunter kann es zu opportunistischen Infektionen kommen. Hier wird über den tödlichen Verlauf einer Pneumocystis carinii Pneumonie (PCP) bei einem CU-Patienten unter Azathioprin- und Steroidtherapie berichtet.

Ein **70-jähriger CU-Patient** wurde 2001 bei septischen Temperaturen bis 40,2 °C mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz, AZ-Verschlechterung und Vigilanzminderung auf Intensivstation aufgenommen. Bei dem Patienten wurde fünf Jahre zuvor im Alter von 66 Jahren eine CU mit dem Befall einer Pancolitis diagnostiziert. 1996 wurde eine Sigmaresektion bei Subileus durchgeführt. Im selben Jahr erlitt der Patient einen Apoplex mit Wallenberg-Syndrom. Eine Mitralklappeninsuffizienz II° war vorbekannt. Einen Monat vor Intensivaufnahme war in einer auswärtigen Klinik wegen eines Schubes eine Therapie mit **Azathioprin** 50 mg/d begonnen worden. Regelmäßige Blutbildkontrollen waren nicht durchgeführt worden. Die Steroiddosis war zeitgleich auf 32 mg/d erhöht worden. Der Patient wurde stationär aufgenommen bei 6 kg Gewichtsverlust innerhalb der letzten 3 Wochen, zunehmender Schwäche, wässriger Diarrhoe, Belastungsdyspnoe und Leistungsabfall. Unter i.v.-Steroid Gabe von 40 mg Prednisolon/d und p.o. 5-ASA (4x1g/d) sowie Pausieren von ASS normalisierten sich Stuhlfrequenz und -konsistenz. Azathioprin wurde abgesetzt. Die spätere Diagnostik erbrachte den Nachweis einer **Thiopurinmethyltransferase-Defizienz (TPMT)**. Dieses Enzym ist für den Abbau von Azathioprin verantwortlich. Bei Teerstuhl wurden **Hb-Werte von 5,2 g/dl** erreicht. Der Patient wurde bei **zunehmender AZ-Verschlechterung, Vigilanzminderung, respiratorischer Insuffizienz und septischen Temperaturen bis 40,2 °C** auf Intensivstation 2/11 aufgenommen. Unter **Immunsuppression** hatte der Patient eine **Pneumocystis carinii-Pneumonie** entwickelt. Der Erregernachweis konnte in einer BAL erbracht werden. (Abbildung 31)

Endoskopisch zeigte sich eine distal betonte Colitis, als potentielle zusätzliche Blutungsquelle eine erosive Duodenitis bei ASS-Einnahme nach Wallenberg-Syndrom. Der Patient wurde 32 Tage im Klinikum Rechts der Isar versorgt, davon 22 Tage auf Intensivstation. Er war zuletzt stationär mit Prednisolon versorgt worden, worunter er eine PCP entwickelte. Bei Intensivaufnahme wurde ein BMI von 22,2 kg/m<sup>2</sup> und folgende **Laborwerte** erhoben: Hb 8,0 g/dl, **Leukozyten 11,00 G/l**, **CRP 21,4 mg/dl**, Quick 102%, Thrombozyten 255 G/l, Natrium 135 mmol/l, Kalium 3,9 mmol/l, LDH 464 U/l. Es konnte ein Rachmilewitz-Index von 25 festgestellt werden. Der Patient war umfangreich catecholaminpflichtig und mußte mit 20 EK, 6 FFP, 21 Humanalbumin zu 100 ml 20%, 17.000IE AT III sowie 1 TK versorgt werden. Trotz sofortiger Therapie mit Cotrimoxazol und bei allergischer Hautreaktion später mit Pentacarinat, mußte er zwei Tage nach Intensivaufnahme bei massiver Pneumonie mit Befall aller Lungenlappen intubiert und sediert werden. **Die Leukozyten stiegen bis auf 36,30 G/l.**



**Abbildung 31: Pneumocystis carinii-Pneumonie beidseits im Verlauf bei Befall aller Lungenlappen mit typischen bilobären Infiltraten**

Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient einen paralytischen Ileus, ein akutes Nierenversagen und ein therapierefraktäres ARDS bei septischer Kreislaufsituation. Trotz erfolgreicher PCP-Therapie, unter der ab der zweiten Kontroll-BAL keine Pneumocysten mehr nachgewiesen werden konnten, wiederholter Bauchlagerung, inversed-ratio-Beatmung mit maximalen Beatmungsparametern und NO-Beatmung, verschlechterte sich der Zustand des Patienten immer weiter. Weiterhin kam es bei zunehmendem Multiorganversagen unter maximalen Beatmungsdrücken und diffuser Lungenblutung zur Hypoxie. Der Patient verstarb im katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen und Multiorganversagen bei *Pneumocystis carinii*-Pneumonie unter Immunsuppression bei Colitis ulcerosa.

Es konnte hier der fulminante Verlauf eines CU-Patienten gezeigt werden, bei dem zehn Wochen vor Intensivaufnahme eine Azathioprintherapie begonnen worden war, unter der sich die CU weiter verschlechterte, so daß der Patient stationär versorgt werden mußte. Bei weiterer Immunsuppression entwickelte der Patient eine PCP und verstarb im MOV.

Es handelt sich um einen der acht Fälle der Intensivaufnahme auf Grund einer Sepsis. Risiken und Gefahren der immunsuppressiven Therapie werden deutlich.



## 5 Diskussion

Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen (CED) bringen für die häufig jungen Patienten meist große Belastungen und Einschränkungen der *Lebensqualität* mit sich. Die Frage der *Lebenserwartung* sowie die *Notwendigkeit und Gefahren der immunsuppressiven Therapie* spielen für die Patienten eine wichtige Rolle und sollen hier anhand der vorliegenden Studienergebnisse diskutiert werden, um einen Beitrag zur nachhaltigen Verbesserung der CED-Therapie zu leisten.

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Nach dem Stand der vorgenommenen Literaturrecherchen ist dies die *erste Studie*, mit der das Kollektiv intensivpflichtiger CED-Patienten ausführlich im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit untersucht wurde. Interessanterweise konnten die CED-Patienten bezüglich des vorliegenden **Aufnahmegrundes auf Intensivstation** in lediglich vier Gruppen eingeteilt werden: **Komplikationen der CED (45%), Sepsis (22%), Thrombose und Thromboembolie (17%), Extragastrintestinale Manifestationen (8%) und Varia (8%)**. Die mediane Verweildauer auf Intensivstation lag bei sechs Tagen mit minimal einem Tag und maximal 145 Tagen. Bei 72% der Fälle kam es während des Intensivaufenthaltes zu Komplikationen wie beispielsweise Pneumonie, Blutung, Ileus, Sepsis, MRSA-Infekte, Candida-Infekte. Sehr häufig, nämlich bei 64% der Fälle, trat während des Intensivaufenthaltes mindestens ein **Organversagen** auf. Von allen 36 Fällen verstarben während des Intensivaufenthaltes und während einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen fünf Patienten an den Folgen der CED, deren Komplikationen oder Therapie (14%). Bemerkenswerterweise waren alle Todesfälle wegen einer **Sepsis** intensivpflichtig geworden, was das Problem immunsuppressiver Komplikationen verdeutlicht. In univariablen Regressionsanalysen zur **Mortalität** konnte für vier Faktoren ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Sterberisikos festgestellt werden. So zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Patienten, die mindestens eine **frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation** vor Aufenthalt auf Intensivstation erhalten hatten. Des weiteren zeigte sich eine Erhöhung des Sterberisikos mit zunehmendem **Alter bei Intensivaufnahme** und für Patienten, die während des Intensivaufenthaltes **katecholaminpflichtig** wurden, sowie für Patienten mit höherem **Alter bei Erstdiagnose der CED**. Von diesen vier Faktoren sind drei nicht beeinflussbar. Lediglich das Auftreten einer Katecholaminpflichtigkeit kann

verändert werden. In der weiterführenden multivariablen Analyse zeigte sich, daß die Art der CED, eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation und ein zunehmendes Alter bei Intensivaufnahme unabhängige signifikante Erklärungsfaktoren für **Organversagen** während des Intensivaufenthaltes darstellten.

## 5.2 Diskussion der Methoden

### 5.2.1 Untersuchungskollektiv

Im Zeitraum von 1991 bis Januar 2008 wurden auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar der TU München insgesamt 6.071 Patienten aufgenommen. Hiervon waren 36 CED-Patienten. Durch die variablen Gründe einer Einweisung auf eine Intensivstation bei CED und unterschiedliche Behandlungskonzepte anderer Kliniken, werden Patienten häufig auf verschiedensten chirurgischen, anästhesistischen oder anderen Intensivstationen betreut und therapiert. Durch die außergewöhnliche Situation im Klinikum Rechts der Isar, über die **gastroenterologische Intensivstation 2/11** zu verfügen, werden hier nicht-operative intensivpflichtige CED-Patienten nahezu ausschließlich auf dieser Intensivstation mit hoher Expertise und beispielsweise täglich 24 Std verfügbarer Endoskopie versorgt. Zudem ergibt sich aus der Situation als Universitätsklinikum, daß vorwiegend schwerstkranke Patienten intensivmedizinisch versorgt wurden und entsprechend in dieser Arbeit Eingang gefunden haben.

Die **Inzidenz der CED-Aufnahmen auf Intensivstation** war mit knapp 1% aller Fälle unerwartet hoch. Die absolute Fallzahl erscheint auf den ersten Blick überschaubar. Diese muß jedoch in Relation zur Prävalenz der CED in Deutschland von 1-2 pro 1.000 gesehen werden. Da zudem bislang Studien zu diesem Kollektiv intensivpflichtiger CED-Patienten fehlen, sind die Ergebnisse auch bei geringer Fallzahl von maßgeblichem Interesse.

Die Inzidenz der CED in Europa beträgt derzeit 3-6 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr. Die Zahl der Patienten in Deutschland mit CED liegt aktuell bei ungefähr 320.000 (Timmer 2004, Bokemeyer 2007). Es handelt sich um ein relevantes Patientenkollektiv in Deutschland. So entsprach der jährliche Anteil der CED-Patienten von allen Intensivaufnahmen in dieser Studie im Schnitt knapp **1%**. CED-Patienten stellen demnach auch bei den Intensivaufnahmen eine wichtige Untergruppe dar. Um noch zuverlässigere und aussagekräftigere Ergebnisse zu dieser Patientengruppe zu erhalten, sollten in weiteren

Studien größere Fallzahlen, möglicherweise im Rahmen multizentrischer Studien, erreicht werden.

### 5.2.2 Aktivitätsindizes und CED-ICU-Index

In dieser Studie wurde für Colitis ulcerosa (CU) der *Rachmilewitz-Index* und für Morbus Crohn (MC) der *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* erhoben. Für die spezielle Situation mit schwerstkranken CED-Patienten wurde im Rahmen der Dissertation der *CED-ICU-Index* entwickelt und erhoben, der sowohl CU als auch MC erfaßt. Der Vorteil liegt darin, daß die beiden Entitäten der hier vorliegenden schwersten CED-Fälle vergleichbar wurden.

## 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Erstmals wurde das Kollektiv von intensivpflichtigen CED-Patienten im Rahmen einer klinischen Studie ausführlich untersucht. Hierbei konnten Ergebnisse erhoben werden, die zur Optimierung der Therapie von CED-Patienten beitragen und an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

### 5.3.1 Patientenkollektiv

Im vorliegenden Kollektiv litten 67% der Fälle an Colitis ulcerosa (CU) und 33% an Morbus Crohn (MC). Es konnten zwei Erkrankungsgipfel des **Alters bei Erstdiagnose (ED) einer CED** ermittelt werden. Der erste zwischen dem 16. und 35. Lebensjahr und ein zweiter zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr. Bei der CU konnten ebenso zwei Erkrankungsgipfel des Alters bei ED ermittelt werden. Der erste lag zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr, der zweite zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr. Beim MC jedoch konnte nur ein Erkrankungsgipfel des Alters bei ED erhoben werden und zwar zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr

Bei Shivananda zeigte sich die höchste altersspezifische Inzidenz bei CU zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr und eine zweite geringere zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr (Shivananda 1996).

Somit lag in der vorliegenden Studienpopulation tendenziell der erste Altersgipfel der Erstdiagnose unter und der zweite Altersgipfel über dem Altersprofil der gängigen Literatur. Ob hieraus bereits eine Tendenz erkennbar ist, hin zu einer früheren

Krankheitsentstehung, kann nicht beurteilt werden. Möglicherweise kommt es jedoch auch durch eine verbesserte Diagnostik oder durch einen sensibleren Umgang der Patienten zu einer früheren Diagnosestellung. Jedoch wird hier nochmals deutlich, daß durch das häufig sehr junge Erkrankungsalter und meist eine lebenslange notwendige therapeutische Begleitung die CED erstens für die Patienten eine sehr einschneidende Erkrankung darstellen und zweitens für das Gesundheitswesen einen ganz erheblichen Kostenfaktor darstellen. Ebinger konnte zeigen, daß für CU-Patienten allein im ambulanten Bereich jährlich im Schnitt 3.171 Euro ausgegeben wurden. Bis zu 400 Mio Euro wurden in Deutschland jährlich allein für Medikamente von CU-Patienten ausgegeben. (Ebinger 2004)

Die mediane *Dauer der Erkrankung von Erstdiagnose (ED) bis zur Intensivaufnahme* betrug 6,5 Jahre. Bei 17% der Fälle wurde die ED weniger als ein Jahr vor Intensivaufnahme oder auch erst bei dem entsprechenden intensivpflichtigen Klinikaufenthalt gestellt. 42% der Fälle wurden innerhalb der ersten drei Jahre nach ED intensivpflichtig. Bei Pimental wurde gezeigt, daß bei MC-Patienten im Schnitt bereits 7,7 Jahre vor Diagnosestellung Symptome einer Darmerkrankung bestanden (Pimental 2000). Dies ist auch bei den oben erwähnten Zeiträumen zu berücksichtigen, und es besteht die Möglichkeit, daß die Patienten mit einer kurzen Krankheitsgeschichte durchaus bereits länger an einer CED litten, jedoch erst bei maximal schlechtem Zustand ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen. Andererseits liegt auch der Schluß nahe, daß insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung eine engmaschige Verlaufskontrolle sowie eine regelmäßige Überprüfung der möglichen Therapie erfolgen sollten.



### 5.3.2 Aufnahme und Aufenthalt auf Intensivstation

Ein wichtiges Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, aus welchen Gründen CED-Patienten intensivpflichtig wurden. Hierbei sollte auch der Nutzen und die Risiken der CED-Therapie analysiert werden.

Mit 45% aller Aufnahmen war die Gruppe der Patienten, die wegen **Komplikationen der CED** intensivpflichtig wurden, am größten, wobei 50% der CU-Fälle und 33% der MC-Fälle in diese Gruppe fielen. Bei der CU handelte es sich vor allem um untere GI-Blutungen und/oder akute Schübe. Beim MC fielen in diese Gruppe vor allem akute Schübe, Perforationen, Stenosen und Ileus. Es zeigte sich, daß bei diesen Verläufen zum Großteil die konservative Therapie im Vorfeld keine Wirkung zeigte oder gar eine Remission herbeiführen konnte. Hier bleibt zu fragen, ob eine intensivierete Therapie die intensivpflichtigen Verläufe hätte abwenden können. Andererseits steigert eine unkritische und zu frühe Erweiterung der Immunsuppression das Risiko septischer Komplikationen. Vor diesem Hintergrund ist auch das „step-down“-Therapiekonzept mit frühem Einsatz von TNF- $\alpha$ -Antikörpern zu diskutieren. Dies zeigt sich in der nächsten und zweitgrößten Gruppe der Intensivaufnahmen bei Sepsis.

Wegen einer **Sepsis** wurden 22% aller CED-Fälle, 17% der CU-Fälle und 33% der MC-Fälle auf Intensivstation aufgenommen. Hier müssen die Risiken der CED-Therapie und insbesondere einer intensivierten Therapie genauer betrachtet werden. Die Sepsis-Fälle waren mit hoher Wahrscheinlichkeit durch immunsuppressive Therapie mitverursacht worden. Bei  $\frac{3}{4}$  der MC-Sepsis-Fälle trat die Sepsis nach einer *Infliximab-Therapie* auf. Ein CU-Patient entwickelte unter immunsuppressiver Therapie eine tödliche *Pneumocystis carinii*-Pneumonie. (Kasuistik 4.12.4)

In der Populations-basierten Studie von Ljung wurden 217 CED-Patienten mit *Infliximab*-Therapie analysiert. Es traten bei 41 Fällen unerwünschte Zwischenfälle auf. Drei Patienten entwickelten ein Lymphom, wovon zwei verstarben, bei zwei Patienten trat ein opportunistischer Infekt auf, zwei entwickelten eine Sepsis, an deren Folgen sie verstarben, einer verstarb an einer Lungenembolie (Ljung 2004). Man geht von einem Todesfall bei 100 Behandlungsjahren mit *Infliximab* aus.

*Infliximab* erwies sich als sehr effektiv im akuten Schub. Jedoch sind schwerwiegende Nebenwirkungen mit zum Teil tödlichem Ausgang zu berücksichtigen. Daher sollten

Indikation, Dosierung und Überwachung von Infliximab sowie weiterer hochpotenter Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin, und Adalimumab bei CED nur gemäß den Konsensus-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) durchgeführt werden.

In der Gruppe der **Thrombosen und Thromboembolien** finden sich vor allem zum Teil ausgedehnte Thrombosen und Lungenembolien. Sie bilden mit 17% die drittgrößte Gruppe als Grund der Intensivaufnahme dieser Studie. Auch wenn es sich um eine häufige Komplikation handelt ( $\frac{1}{4}$  aller MC-Fälle), sind die Ursachen hierfür bislang nicht bekannt und in Studien nicht hinreichend untersucht worden. In der Populations-basierten Studie von Bernstein aus dem Beobachtungszeitraum von 1984-1997 konnte gezeigt werden, daß CED-Patienten ein fünffach erhöhtes Risiko haben, eine tiefe Venenthrombose zu entwickeln und ein dreifach erhöhtes Risiko, eine Lungenembolie zu entwickeln (Bernstein 2001). Dies konnte hier tendenziell bestätigt werden.

Bei der Therapie der thromboembolischen Ereignisse zeigten sich besondere Schwierigkeiten und Komplikationen der Therapie, insbesondere der Antikoagulation bei aktiver CED. So trat bei einem MC-Patienten unter Marcumar eine Einblutung in die Duodenalwand auf, mit nachfolgender Obstruktion des Ductus pancreaticus und akuter Pankreatitis (Kasuistik 4.12.3). Die Schwierigkeiten der Antikoagulation bei CED-Patienten sollten im Einzelfall berücksichtigt und die entsprechende Therapie sorgfältig geprüft und überwacht werden. Im vorliegenden Patientengut wurde bei keinem der voll antikoagulierten Patienten ein positiver Effekt auf die CED registriert. Dies steht im Widerspruch zur teilweise propagierten Therapie mit Antikoagulantien insbesondere bei der CU (Gaffney 1991, Folwaczny 1997).

8% aller CED-Fälle wurden wegen **extraintestinaler Manifestationen** intensivpflichtig, wobei jeweils 8% aller CU-Fälle und aller MC-Fälle in diese Gruppe fielen. Dies zeigt, daß bei einigen CED-Patienten die extraintestinalen Manifestationen das Krankheitsgeschehen bestimmen und auch vorrangig therapiert werden müssen.

8% aller CED-Fälle wurden aus anderen Gründen (**Varia**) auf Intensivstation aufgenommen, wobei es sich hier um 13% der CU-Fälle handelte. In dieser Gruppe war unter anderem eine 24-jährige Patientin mit akutem Leberversagen unklarer Genese, in dessen Folge die Patientin *vier Lebertransplantationen* über sich ergehen lassen mußte.

Es war einen Monat zuvor eine CU diagnostiziert und eine Mesalazin-Therapie begonnen worden. Ein Zusammenhang zwischen CU-Therapie und akutem Leberversagen erscheint naheliegend, konnte jedoch nicht hinreichend geklärt werden. Da grundsätzlich die Möglichkeit der Verursachung dieser Gesamtsituation durch die Mesalazin-Therapie besteht, mit massiven Folgen für die junge Patientin, sollte auch bei bewährten Therapiemaßnahmen eine neu eingeleitete Therapie engmaschig überprüft werden. Im Interesse der CED-Patienten sollte jede Therapie grundsätzlich, sowie deren Gefahren und Risiken, genau überdacht werden.

### 5.3.3 Mortalität

In der vorliegenden Studie aus dem Beobachtungszeitraum von 1991 bis Januar 2008 verstarben 8% der Fälle auf Intensivstation. **Während des Intensivaufenthaltes und innerhalb 28 Tage danach verstarben im gesamten Beobachtungszeitraum insgesamt 14% der Fälle an den Folgen ihrer CED, deren Komplikationen oder Therapie.** Drei von 24 CU-Patienten verstarben (13%), sowie zwei von 12 MC-Patienten (17%). Auf Grund der geringen Fallzahl dieser Studie sollten epidemiologische Interpretationen nur zurückhaltend erfolgen, auch wenn ein langer Beobachtungszeitraum vorliegt.

Studien zur Lebenserwartung von CED-Patienten liefern widersprüchliche Daten und spiegeln damit das vielfältige Bild der CED und unterschiedlicher Behandlungsmethoden wider. Auch sind die unterschiedlichen Studienpopulationen sowie verschiedene Nachbeobachtungszeiten zu berücksichtigen. Letztendlich ist die Frage der Mortalität bisher jedoch nicht abschließend geklärt worden. So berichten verschiedene Studien von um bis zu 1,5mal erhöhten Mortalitätszahlen bei MC (Canavan 2007, Probert 1992). In einer Meta-Analyse von 2007 kommt Canavan zu dem Ergebnis, daß das Mortalitätsrisiko für MC-Patienten signifikant um mehr als 50% erhöht ist gegenüber der Normalbevölkerung (SMR 1,52 (95% KI: 1,32-1,74)) (Canavan 2007). Probert hingegen kommt in seiner Populations-basierten Studie mit 610 MC-Patienten im Beobachtungszeitraum von 1972-1989 zu dem Ergebnis, daß die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) für MC-Patienten in Europa mit 32 Verstorbenen bei 44,6 erwarteten Todesfällen bei 0,72 liegt und somit der MC nahezu protektiven Charakter hätte (Probert 1992). In der Studie von Weterman mit 659 MC-Patienten wurde eine SMR von 2,23 ermittelt (Weterman 1990).

Die Mortalität bei CED war in früheren Jahren im Vergleich zu heute deutlich erhöht. Softley berichtet in seiner Studie mit 2.657 Fällen, daß die heutige CED-Mortalität bei 4% in 10 Jahren liegt und damit deutlich unterhalb früherer Werte von 20% in 10 Jahren (Softley 1988). Bei Farrokhhyar findet sich für den Beobachtungszeitraum von 1978-1986 bei der CU eine gegenüber der Normalbevölkerung um 3% erhöhte und für MC um 6% verminderte Mortalität (Farrokhhyar 2001). In der Populations-basierten Studie von Jess mit 374 MC-Patienten im Beobachtungszeitraum zwischen 1962 und 1997 wurden 84 Todesfälle gegenüber 67 erwarteten Todesfällen registriert (Jess 2002). Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität für weibliche Patienten, die mehr als 20 Jahre an MC litten und an Komplikationen des MC verstarben. Die häufigsten Todesursachen waren Sepsis bei intraabdominellen Abszessen, Ileus, Gangrän sowie Dünndarmtumoren und kolorektales Karzinom.

Tabelle 31 und Tabelle 32 zeigen für CU und MC zum einen die Entwicklung der Mortalität von 1930 bis heute, zum anderen die zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse zur Mortalität bei verschiedenen Autoren. In beiden Tabellen wird die Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) bei CED genannt. Hierbei werden bei einer SMR von 1 genauso viele Todesfälle beobachtet wie in der Normalbevölkerung erwartet. Eine SMR <1 signalisiert einen protektiven Effekt, eine SMR von 2 zeigt eine Verdoppelung der beobachteten Todesfälle gegenüber den in der Normalbevölkerung erwarteten Todesfällen.

<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Land</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>*SMR</b>
Gyde	1940-1976	GB	676	1,70
Persson	1955-1984	S	1.547	1,37
Ekbom	1965-1983	S	2.509	1,40
Langholz	1962-1987	DK	1.104	1,07
Winther	1962-1997	DK	1.160	1,05
Viscido	1964-1989	I	2.066	1,00
Davoli	1970-1989	I	508	0,98
Farrokhhyar	1978-1986	GB	356	1,03
Palli	1978-1992	I	689	0,62

\*Standardisierte Mortalitätsrate

**Tabelle 31: Mortalität bei Colitis ulcerosa gegenüber Normalbevölkerung**

<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Land</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>*SMR</b>
Mayberry	1930-1970	GB	219	2,16
Weterman	1934-1984	NL	659	2,23
Persson	1955-1984	S	1.251	1,51
Ekbom	1963-1986	S	1.469	1,60
Jess	1962-1997	DK	374	1,30
Palli	1978-1992	I	231	1,36
Farrokhyar	1978-1986	GB	196	0,94
Cottone	1973-1993	I	531	0,97

\*Standardisierte Mortalitätsrate

**Tabelle 32: Mortalität bei Morbus Crohn gegenüber Normalbevölkerung**

Eine realistische Betrachtung der Mortalität bei CED zeigte in den letzten Jahren eine lediglich geringfügig verminderte Lebenserwartung von CU-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung (Langholz 1992, Farrokhyar 2001, Davoli 1997, Winther 2003), sowie keine oder nur eine geringgradig, nicht signifikant erhöhte Gesamtmortalität von MC-Patienten (Persson 1996, Schölmerich 2001).

Die beobachtete Verbesserung der Lebenserwartung für CED-Patienten während der vergangenen 20 Jahre wurde einerseits durch die Einführung neuerer und potenterer Immunsuppressiva, andererseits durch verbesserte Darreichungsformen bekannter Substanzen beeinflusst. Beispielsweise trug die Einführung topischer Steroide und eine verbesserte Galenik von 5-ASA-Präparaten wesentlich dazu bei, das Nebenwirkungsprofil und die Akzeptanz dieser Medikamente deutlich zu verbessern. So war in der Vergangenheit die Mortalität vor allem durch Komplikationen der CED bestimmt. Aus der vorliegenden Studie läßt sich erkennen, daß die Mortalität der CED heute vor allem durch Komplikationen der Therapie bestimmt wird.

Ein weiterer interessanter Vergleichspunkt ist die *Mortalität von Intensivpatienten insgesamt*. In einer großen multizentrischen Studie von Villers wurden 87.099 Aufenthalte auf Intensivstation untersucht. Hierbei wurde eine standardisierte Mortalitätsrate von 0,84 ermittelt (Villers 2006). In einer Studie von de Jonge wurden 55.016 Intensivaufenthalte zwischen 1997 und 2001 untersucht. Die Intensivmortalität lag bei 9%, die Mortalität während des gesamten Klinikaufenthaltes betrug 13% (de Jonge 2003). Auf der

Intensivstation 2/11 verstarben im Beobachtungszeitraum im Schnitt 15-20% aller Patienten. In der vorliegenden Studie verstarben 8% der CED-Fälle auf Intensivstation und 14% verstarben insgesamt während der Intensivzeit und einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen. Die Sterblichkeit der intensivpflichtigen CED-Fälle war somit vergleichbar mit anderen intensivpflichtigen Patienten.

Wenn auch auf den ersten Blick in der vorliegenden Studie die Zahl von 36 beobachteten Fällen von 6.071 Aufnahmen insgesamt aus dem Zeitraum von 1991 bis Januar 2008 im Vergleich zu den oben erwähnten Studien nicht sehr groß erscheint, so ist zu berücksichtigen, daß hier speziell die Situation einer Intensivstation mit schwerstkranken Patienten und vergleichsweise langen Liegezeiten analysiert wurde und vor allem wichtige Aussagen zur Frage der Sterblichkeit auf Intensivstation getroffen werden können. Außerdem muß die Fallzahl in Relation zur Prävalenz der CED in Deutschland von 1-2 pro 1.000 betrachtet werden.

Im beobachteten Zeitraum verstarben **13% der CU-Fälle** und **17% der MC-Fälle**. Dies zeigt zum einen die tendenziell erhöhte Mortalität der MC-Patienten gegenüber CU-Patienten. Zum anderen sieht man aber auch, daß die Intensivsterblichkeit der CED-Patienten gegenüber anderen Intensivpatienten nicht erhöht ist.

### 5.3.4 Risikofaktoren zur Mortalität

In den univariablen logistischen Regressionsanalysen konnte bezüglich der Mortalität bei CED im Rahmen eines Intensivaufenthaltes für vier Faktoren ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, die nachfolgend einzeln diskutiert werden.

Eine **frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation** war ein assoziierter Risikofaktor für den CED-bedingten Tod während oder innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt (p-Wert: 0,007). Alle verstorbenen Patienten hatten seit Diagnosestellung der CED bereits mindestens eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation. Von allen CED-bedingt gastrointestinal operierten Patienten verstarben 31%. In der Gruppe ohne frühere CED-bedingte GI-Operation verstarb kein Patient. Dies kann zum einen darauf hinweisen, daß Patienten, die schon in früheren Jahren schwere Krankheitsverläufe hatten, auch weiterhin schwere Verläufe entwickeln. Zum anderen zeigte sich, daß insbesondere bei MC eine chirurgische Heilung nicht möglich ist und das weitere Erkrankungsrisiko durch einen chirurgischen Eingriff nicht definitiv beseitigt werden konnte.

Die Höhe des **Alters bei Intensivaufnahme** war ein wesentlicher Risikofaktor für das CED-bedingte Ereignis Tod. Verstorbene Patienten (medianes Alter: 69 Jahre) waren signifikant älter als nicht verstorbene Patienten (Median 36 Jahre) (p-Wert: 0,015). So hatten Patienten, die bei Intensivaufnahme älter als 50 Jahre waren, eine mehr als 11-fach erhöhte Chance zu versterben als Patienten  $\leq 50$  Jahre.

Die Therapie mit **Katecholaminen** war ein wesentlicher Risikofaktor für den Tod während oder innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt (p-Wert: 0,023). Von allen katecholaminpflichtigen Fällen überlebten 74%, während in der Patientengruppe ohne Katecholamine keine Todesfälle verzeichnet wurden. Dies legt nahe, den Einsatz von Katecholaminen durch adäquate Volumentherapie und frühe zielgerichtete Antibiose zu vermeiden.

Ein zunehmendes **Alter bei Erstdiagnose der CED** erwies sich als weiterer wesentlicher Risikofaktor für den Tod während oder innerhalb 28 Tage nach Intensivaufenthalt.

Bei 33% der Fälle war vor Intensivaufnahme eine laufende oder frühere Therapie durchgeführt worden, die über Steroide und / oder 5-ASA-Präparate hinausging, in diesen Fällen mit **Azathioprin, Ciclosporin oder Infliximab**. Von diesen 12 verstarben 3 (25%). 60% der Verstorbenen und 29% der Nichtverstorbenen hatten zuvor eine intensiviertere Therapie erhalten. Diese Ergebnisse unterstreichen erneut, daß eine intensiviertere immunsuppressive Therapie genau überdacht werden sollte. Es ist im Einzelfall abzuwägen, ob der therapeutische Nutzen das Risiko von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen bis hin zum Tod die entsprechende Therapie rechtfertigt.

Bei 64% der Fälle war mindestens eine **extraintestinale Manifestation oder Komplikation** bekannt oder konnte erhoben werden.

Bei Lakatos wurden in einem Beobachtungszeitraum von 25 Jahren bei 21% der Fälle extraintestinale Manifestationen festgestellt (Lakatos 2003) und auch Monsén ermittelte bei 21% extraintestinale Manifestationen (Monsén 1990). Wenn auch in dieser Studie die extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen gemeinsam betrachtet wurden, so liegen die Ergebnisse der Studienpopulation doch deutlich über diesem Wert von 21%. Dies kann zum einen durch starke regionale Unterschiede des Auftretens extraintestinaler Manifestationen bedingt sein. Möglicherweise ist bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen jedoch auch die Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen erhöht.

In dieser Studie waren bei 100% der Verstorbenen und bei 58% der Nichtverstorbenen extraintestinale Manifestationen oder Komplikationen bekannt. Von den 23 Fällen mit extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen sind 5 verstorben (22%), von den 13 Fällen ohne ist keiner verstorben. Es zeigt sich hier, daß extraintestinale Manifestationen und Komplikationen bei CED-Patienten einen Erklärungsfaktor für die Mortalität darstellen und das Krankheitsgeschehen vor den intestinalen Beschwerden dominieren können.

Alle verstorbenen Patienten waren wegen einer **Sepsis** auf Intensivstation aufgenommen worden. Es verstarben viele, nämlich 63% aller aufgenommenen Sepsisfälle. Alle CED-bedingten Todesfälle während des Intensivaufenthaltes oder innerhalb 28 Tagen waren durch die entsprechende immunsuppressive CED-Therapie verursacht worden. Wie bereits oben mehrfach dargelegt, zeigt sich in diesem Ergebnis sehr deutlich die Gefahr einer immunsuppressiven Therapie sowie die Notwendigkeit, dieselbe genau zu überdenken. Es sollten auch die Risiken der perpetuierten Immunsuppression bedacht werden.



In einer Zusammenschau läßt sich somit feststellen, daß die Sterblichkeit der intensivpflichtigen CED-Patienten zum Teil assoziiert war mit früheren CED-bedingten gastrointestinalen Operationen, durch zunehmendes Alter bei Intensivaufnahme, durch eine Therapie mit Katecholaminen und durch höheres Alter bei Erstdiagnose der CED. Des weiteren konnte festgestellt werden, daß alle Todesfälle wegen einer Sepsis, die durch die immunsuppressive CED-Therapie entstanden war, aufgenommen und auch an den Folgen der Sepsis verstorben waren.

### **5.3.5 Organversagen während des Intensivaufenthaltes und Risikofaktoren hierzu**

Bei 64% der Fälle kam es während des Intensivaufenthaltes zu mindestens einem Organversagen. In univariablen logistischen Regressionsanalysen konnte bezüglich Organversagen für einen Faktor ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, daß mit zunehmendem **Alter bei Intensivaufnahme** das Risiko, ein Organversagen zu entwickeln, signifikant zunahm (p-Wert: 0,029). Die weiteren Risikofaktoren für Organversagen, eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation, verminderte Laborwerte der Thrombozyten und des Quick bei Intensivaufnahme, sowie ob eine CU oder ein MC vorlag, lagen knapp über der Signifikanzgrenze. Patienten mit Organversagen (medianes Alter: 49 Jahre) waren signifikant älter als Patienten ohne Organversagen (Median: 33 Jahre).

Im multiplen logistischen Regressionsmodell zeigte sich, daß **die Art der CED, eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation und ein zunehmendes Alter bei Intensivaufnahme unabhängige signifikante Erklärungsfaktoren** für das kritische Ereignis Organversagen während des Intensivaufenthaltes darstellten. Demnach hatten MC-Patienten eine etwa 13mal höhere Chance, ein Organversagen zu entwickeln als CU-Patienten. Patienten, bei denen bereits eine frühere CED-bedingte Operation durchgeführt wurde, hatten eine etwa 10mal höhere Chance, ein Organversagen zu entwickeln. Wenn auch diese Ergebnisse der Effektschätzungen in ihrer Höhe auf Grund der kleinen Fallzahl vorsichtig interpretiert werden müssen, so sind sie doch in ihrer Aussage richtungsweisend und induzieren klinisch relevante Assoziationen. Es konnte gezeigt werden, daß das Risiko, im Intensivverlauf ein Organversagen zu entwickeln, bei MC-Patienten im Vergleich zu CU-Patienten deutlich erhöht ist.

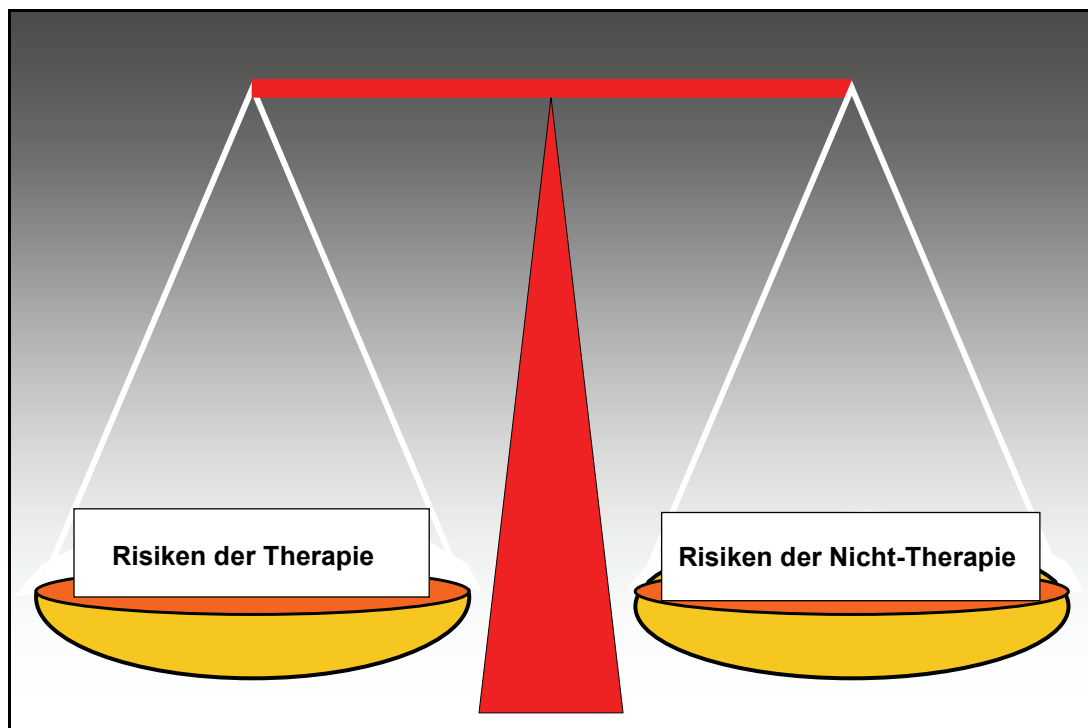
### 5.3.6 Erklärungsfaktoren der Verweildauer auf Intensivstation

Es zeigte sich, daß vier Faktoren signifikant mit der Zielgröße Verweildauer auf Intensivstation assoziiert waren. Dies waren die **Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate** ( $p < 0,001$ ), der **CDAI** bei MC ( $p$ -Wert: 0,005), auf Intensivstation aufgetretene **Komplikationen** ( $p$ -Wert: 0,034) sowie der **CED-ICU-Index** ( $p$ -Wert: 0,047). Der Zusammenhang zwischen aufgetretenen Komplikationen, einer längeren Aufenthaltsdauer und der dadurch bedingten häufigeren Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten ist schlüssig und bedarf keiner weiterführenden Diskussion. Die Verweildauer auf Intensivstation konnte anhand der gefundenen Faktoren im Rahmen einer multiplen Regressionsanalyse mit einer beachtlichen Güte (erklärte Varianz = 56,6%) vorhergesagt werden. Es bedarf weiterer Überprüfungen, ob sich dieses Modell bei weiteren Patienten bestätigt.

Interessanterweise korrelierten die CDAI-Werte bei MC signifikant mit der Verweildauer auf Intensivstation (Korrelationskoeffizient: 0,746), während für den Rachmilewitz-Index bei CU kein Zusammenhang mit der Verweildauer zu erkennen war. Dies läßt möglicherweise Rückschlüsse auf den Aussagegehalt dieser Aktivitätsindizes zu. Zumindest konnte für den CDAI eine Bestätigung des erwarteten Zusammenhanges, höhere Krankheitsaktivität mit längerer Liegezeit, gezeigt werden. Warum dies für den Rachmilewitz-Index nicht zutraf, konnte nicht geklärt werden.

#### 5.4 Schlußfolgerungen – Ausblick

Bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt sich die Frage, ob die schweren Verläufe durch eine intensiviertere Therapie im Vorfeld hätten verhindert werden können oder ob die entsprechende Therapie erst Auslöser und Ursache des jeweiligen intensivpflichtigen Aufenthaltes war. Es muß daher für jeden CED-Patienten unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten, die momentan zur Verfügung stehen, eine Risiko-Nutzen-Analyse von Therapie versus Nicht-Therapie erfolgen. Hierbei sollten insbesondere die Schäden und Risiken der Therapie mit Immunsuppressiva berücksichtigt werden.



In zwei Fällen dieser Studie konnte gezeigt werden, daß durch eine Ciclosporintherapie bei zwei Schwangeren innerhalb kurzer Zeit ein schwerster Schub in Remission gebracht werden konnte. Dadurch konnte eine Kolektomie, die mit einem sehr hohen Risiko für Mutter und Fötus verbunden ist, verhindert werden. Die Mortalität für Mutter und Kind bei der Kolektomie einer Schwangeren liegt bei 22% und 49% (Dozois 2006). Bei der langen Nachbeobachtungszeit von 1996 bzw. 1998 bis heute (2008) konnte nach erfolgter Ciclosporin-Therapie der Schwangeren keine erkennbare Schädigung des Kindes festgestellt werden (Kasuistik 4.12.1+2). Des weiteren wurde bei beiden Patientinnen nach deren Intensivaufenthalt bis heute keine Kolektomie notwendig. Dies entkräftet den

Vorwurf, der Therapieerfolg bei Ciclosporin sei nur von kurzer Dauer. Bei entsprechender Indikationsstellung stellen hochpotente Immunsuppressiva somit wirkungsvolle Therapieoptionen dar.

Auch bei Patienten mit CED ist jedoch mit zunehmendem Einsatz hochpotenter Immunsuppressiva mit dem Auftreten opportunistischer Infektionen zu rechnen. Bei dem verstorbenen Patienten mit PCP muß von einer Verursachung durch Azathioprin ausgegangen werden (Kasuistik 4.12.4).

Indikation, Dosierung und Überwachung von hochpotenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin, Infliximab und Adalimumab sollten daher bei CED nur gemäß den Konsensus-Leitlinien der DGVS durchgeführt werden.

Vor dem Hintergrund potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, insbesondere der hochpotenten sogenannten „Biologicals“, d.h. synthetischer Antikörper, sollte das „step-down-Konzept“ kritisch hinterfragt werden. Dieses Konzept propagiert im Gegensatz zum bisherigen eskalierenden therapeutischen Vorgehen im Rahmen der Stufentherapie (siehe 1.10) einen frühzeitigen Einsatz von Antikörpern.

Bei Betrachtung der Ergebnisse, daß insgesamt ein erhöhtes Risikoprofil festgestellt wurde bei Patienten mit *hohem Alter bei Erstdiagnose*, mit *hohem Alter bei Intensivaufnahme* und mit *CED-bedingten Voroperationen*, stellt sich die Frage, wie eine optimale Therapie für ältere Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf aussehen kann. Häufig haben diese bereits eine lange und erfolglose medikamentöse Therapie hinter sich. Da zudem meist weitere Begleiterkrankungen vorliegen, erhöht sich das Risiko einer immunsuppressiven Therapie. Möglicherweise profitieren diese Patienten mehr von einer operativen Therapie als von einer weiteren und wiederholten intensivierten Immunsuppression. Dies kann in weiteren Studien zur Untersuchung insbesondere älterer CED-Patienten geklärt werden.

Um eine optimale internistische Intensivbehandlung von CED-Patienten zu gewährleisten, sollte eine enge interdisziplinäre Kooperation mit den Fachbereichen der Chirurgie, Radiologie, Mikrobiologie, Psychosomatik und Ernährungsmedizin sowie gegebenenfalls der Gynäkologie, Neonatologie und weiteren Fachbereichen erfolgen.

Um die Therapie für CED-Patienten weiter zu optimieren, bleibt zu hoffen, daß die Ätiologie der Erkrankung geklärt und eine kausale Therapie ermöglicht wird. Bis dahin sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen zu intensivpflichten CED-Patienten, nach Möglichkeit mit einem multi-zentrischen Ansatz, die hier vorliegenden Ergebnisse weiter ausbauen und bestätigen.

## 6 Zusammenfassung

### Einleitung:

Unter Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden die Krankheitsbilder der Colitis ulcerosa (CU) und des Morbus Crohn (MC) zusammengefaßt. Die Zahl der Patienten in Deutschland mit CED beträgt aktuell ungefähr 320.000. CED bringen für die Patienten meist eine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich. Die Leitsymptome sind Diarrhoe und Bauchschmerzen. Studien zu intensivpflichtigen CED-Patienten liegen bislang nicht vor.

### Zielsetzung und Fragestellung:

Zielsetzung dieser Studie war es, prognostische Faktoren für den klinischen Verlauf intensivpflichtiger CED-Patienten zu eruieren. Hierbei sollten Zusammenhänge zwischen demographischen sowie klinischen Parametern und vitalbedrohlichen Komplikationen untersucht werden.

### Material und Methoden:

Von insgesamt 6.071 Intensivaufnahmen wurden die Krankenunterlagen von 36 Fällen ausgewertet. Einschluß in die Studie fanden alle CED-Patienten, die in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TU München auf der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar im Zeitraum von 1991 bis Januar 2008 intensivmedizinisch versorgt wurden. Hierbei wurden große Mengen an Patientenakten gefunden, gesichtet und ausgewertet. Es wurde eine umfangreiche statistische Auswertung durchgeführt. Die Daten wurden deskriptiv analysiert. Um hypothetische Zusammenhänge statistisch zu verifizieren, wurden differenzierte Analysemethoden eingesetzt. Dabei kamen zur Untersuchung von Erklärungsfaktoren sowohl univariable Testverfahren, als auch multivariable Methoden (Regressionsmodelle) zum Einsatz.

### Ergebnisse:

Mit knapp 1% aller Aufnahmen auf Intensivstation stellten die CED eine erstaunlich große und wichtige Unterpopulation aller Intensivaufnahmen dar. Interessanterweise konnten lediglich vier Gruppen der Ursache der Intensivaufnahme festgestellt werden: **Komplikationen der CED (45%), Sepsis (22%), Thrombose und Thromboembolie (17%), Extragastrointestinale Manifestationen (8%) und Varia (8%).** Die mediane

Verweildauer auf Intensivstation lag bei sechs Tagen mit minimal einem Tag und maximal 145 Tagen. Bei 72% der Fälle kam es während des Intensivaufenthaltes zu Komplikationen wie beispielsweise Pneumonie, Blutung, Sepsis, Ileus, MRSA-Infekte, Candida-Infekte.

Von allen 36 Fällen verstarben während des Intensivaufenthaltes und während einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen fünf Patienten an den Folgen der CED, deren Komplikationen oder Therapie (14%). Alle Todesfälle waren wegen einer **Sepsis** intensivpflichtig geworden und hatten mindestens eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation erhalten. Es wurde kein Todesfall in der Patientengruppe ohne frühere CED-bedingte GI-Operation verzeichnet (p-Wert Fisher Exakt Test: 0,012). Verstorbene Patienten (medianes Alter: 69 Jahre) waren signifikant älter als nicht verstorbene Patienten (medianes Alter: 36 Jahre). In univariablen Regressionsanalysen zur **Mortalität** konnte für vier Faktoren ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Sterberisikos festgestellt werden. So zeigte sich eine vermehrte Assoziation zum Ereignis Tod für Patienten, die mindestens eine **frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation** vor Aufenthalt auf Intensivstation erhalten hatten. Des weiteren zeigte sich eine Erhöhung des Sterberisikos mit zunehmendem **Alter bei Intensivaufnahme** und für Patienten, die während des Intensivaufenthaltes **katecholaminpflichtig** wurden sowie für Patienten mit höherem **Alter bei Erstdiagnose der CED**.

Bei 64% der Fälle kam es während des Intensivaufenthaltes zu mindestens einem **Organversagen**. Patienten mit Organversagen (medianes Alter: 49 Jahre) waren signifikant älter als Patienten ohne Organversagen (medianes Alter: 33 Jahre) (p-Wert: 0,034). Im multiplen logistischen Regressionsmodell zeigte sich, daß die Art der CED, eine frühere CED-bedingte gastrointestinale Operation und ein zunehmendes Alter bei Intensivaufnahme unabhängige signifikante Risikofaktoren für ein Organversagen während des Intensivaufenthaltes darstellten.

*Es konnte in der Summe für CED-Patienten ein erhöhtes Risikoprofil festgestellt werden bei höherem Alter der Erstdiagnose der CED, für MC-Patienten, bei Patienten bei denen bereits eine frühere gastrointestinale OP erforderlich war sowie bei älteren Patienten bei Intensivaufnahme.*

#### Schlußfolgerung und Ausblick:

Es konnte in dieser Studie eine relevante Morbidität und Mortalität von intensivpflichtigen CED-Patienten gezeigt werden. Alle Todesfälle sind an einer Sepsis und somit an den Folgen ihrer immunsuppressiven Therapie verstorben. Bei entsprechender

Indikationsstellung können bei CED-Patienten hochpotente Immunsuppressiva wirkungsvolle Therapieoptionen darstellen. Jedoch ist bei zunehmendem Einsatz dieser Medikamente mit dem Auftreten opportunistischer Infektionen zu rechnen. Indikation, Dosierung und Überwachung von Azathioprin, Ciclosporin, Infliximab und Adalimumab sollten nur gemäß den Konsensus-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen durchgeführt werden.



## 7 Literaturverzeichnis

- Adler G, Reinshagen M. Extraintestinale Manifestationen. *Z Gastroenterol* 2003; 41:54-61
- Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD003574
- American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116:1461-3
- Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002; 55:955-60
- Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184:45-51
- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001 15; 91:854-62
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85:430-4
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116-22
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124:795-841
- Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:330

Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-44

Bokemeyer B. CED-Behandlung in Deutschland. *Der Gastroenterologe* 2007; 6:447-455

Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347:215-9

Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707-710

Brahme F, Lindström C, Wenckert A. Crohn's disease in a defined population. An epidemiological study of incidence, prevalence, mortality, and secular trends in the city of Malmö, Sweden. *Gastroenterology* 1975; 69:342-351

Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:861-70

Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Geriq M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37:674-8

Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *J Am Med Assoc* 1932; 99:1323-29

Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol* 1989; 170:39-43

Davoli M, Prantera C, Berto E, Scribano ML, D'Ippoliti D. Mortality among patients with ulcerative colitis: Rome 1970-1989. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:189-94

de Jonge E, Bosman RJ, van der Voort PH, Korsten HH, Scheffer GJ, de Keizer NF. Intensive care medicine in the Netherlands, 1997-2001. I. Patient population and treatment outcome. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147:1013-7

de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27:2860-5

Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drelichman ER, Carne PW, Bakken JL. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:64-73

Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.

The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-35

Ebinger M, Leidl R, Thomas S, Von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, Koniq HH.

Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:192-9

Ekbohm 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

Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:619-622

Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis.

*Gastroenterology* 1985; 88:1818-25

Farrokhyar F, Swarbrick ET, Grace RH, Hellier MD, Gent AE, Irvine EJ.

Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:501-7

Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D, Saibil F, Groll A, Archambault A, Gillies R, Valberg B, Irvine EJ. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330:1846-51

Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1949-54

Folwaczny C, Fricke H, Endres S, Hartmann G, Jochum M, Loeschke K. Anti-inflammatory properties of unfractionated heparin in patients with highly active ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:911-2

Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50:485-9

Gaffney PR, O'Leary JJ, Doyle CT, Gaffney A, Hogan J, Smew F, Annis P. Response to heparin in patients with ulcerative colitis. *Lancet* 1991; 337:238-9

Gilat T, Fireman Z, Grossman A, Hacoheh D, Kadish U, Ron E, Rozen P, Lilos P. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988; 94:870-7

Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ III, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988; 29:49-56

Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:401-12

Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, Lofberg R, Brostrom O, Hellers G. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29:206-17

Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9

Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974.

A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis.

Acta Chir Scand Suppl 1979; 490:1-84

Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984; 86:324-30

Jacobsohn WZ, Levine Y. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Jewish population of Jerusalem. *Isr J Med Sci* 1986; 22:559-63

Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122:1808-14

Joos S, Rosemann T, Szecsenyi J, Hahn EG, Willich SN, Brinkhaus B. Use of complementary and alternative medicine in Germany – a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6:19

Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107:513-6

Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases.

*J Clin Gastroenterol* 2006; 40:467-75

Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates DG, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:716-20

Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, Drugda B, Hronec J, Senkova A, Drugdova M, Oltman M, Novotna T, Brezina M, Kratky A, Kristufek P. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:1714-9

Lakatos L, Pandur T, Dávid G, Balogh Z, Küronya P, Tollas A, Lakatos PL. Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprém county (of Hungary): results of a 25-years follow-up-study. *Orv Hetil* 2003; 144:1965-75

Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1444-51

Langhorst J, Anthonisen IB, Steder-Neukamm U, Lüdtkke R, Spahn G, Michalsen A, Dobos GJ. Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:287-95

Lennard-Jones JE, Shivananda S. The EC-IBD Study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:353-9

Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, Salomez JL, Hellot MF, Dupas JL, Colombel JF, Cortot A, Benichou J. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:122-31

Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Luzi C. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1219-1225

Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213-20

Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5

Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjögvist U, Löferg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53:849-53

Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86:249-66

Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77:898-906

Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, Johansen C, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60:330-333

Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:711-6

Nicholls RJ. Review article: ulcerative colitis-surgical indications and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:25-8

Nikolaus S, Schreiber S, Fölsch UR. Pharmakotherapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Hoffnungen, Enttäuschungen. *Internist* 2005; 46:586-591

Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Lindström E, Lööf L, Rolny P, Rydén BO, Tysk C, Wallerstedt S. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1319-23

Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42:387-91

Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84-8

Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, Farahmand BY, Hellers G, Ahlbom A. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996; 110:1339-45

Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, Lin HC. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3458-62

Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, Mayberry JF. Mortality from Crohn's disease in Leicestershire, 1972-1989: an epidemiological community based study. *Gut* 1992; 33:1226-8

Protzer U, Duchmann R, Höhler T, Hitzler W, Ewe K, Wanitschke R, Meyer zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Enteropathic spondylarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association. *Med Klin (Munich)* 1996; 91:330-5

Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29:342-5

Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:207-14

Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126:1518-32

Scarpa R, del Puente A, E`Arienzo A, di Girolamo C, della Valle G, Panarese A, Lubrano E, Oriente P. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19:373-7

Schölmerich J, Stange EF. Chronic inflammatory bowel diseases: drug therapy standards and trends. *Internist (Berl)* 2001; 42: 533-8, 540-3



Schreiber S, Campieri M, Colombel JF, van Deventer SJ, Feagan B, Fedorak R, Forbes A, Gassull M, Gendre JP, van Hogezaand RA, Lofberg R, Modigliani R, Pallone F, Petritsch W, Prantera C, Rampton D, Seibold F, Vatn M, Zeitz M, Rutgeerts P. Use of anti-tumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:1-13

Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-80

Schwarz SP, Blanchard EB. Inflammatory bowel disease: A review of the psychological assessment and treatment literature. *Ann Behav. Med* 1990; 12:95

Scott WW Jr, Fishmann EK, Kuhlmann JE, Caskey CI, O'Brien JJ, Walia GS, Bayless TM. Computed tomography evaluation of the sacroiliac joints in Crohn disease. Radiologic/clinical correlation. *Skeletal Radiol* 1990; 19:207-20

Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. 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

Sigmund B, Zeitz M. Ulcerative colitis? Guidelines 2004.  
*Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94:1599-604

Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, Evans AA, Kirsner JB.  
Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:31-33

Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in Northeastern Scotland: A community study. *Gastroenterology* 1983; 85:1-11

Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:48-54

Softley A, Clamp SE, Watkinson G, Bouchier IA, Myren J, de Dombal FT. The natural history of inflammatory bowel disease: has there been a change in the last 20 years? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 144:20-3

Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:97-101

Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:104-15

Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:196-202

Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:55-67

Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration: An assessment of the frequency of the problem. *Digestion* 1988; 41:116-20

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness diet. *Br Med J* 1979; 2:762-764

Timmer A. Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 1st edn. Stuttgart, New York, Thieme, 2004: 8-19

Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J* 1986; 292:1101-1103

Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46:176-81

Villers D, Fulgencio JP, Gouzes C, Hémerly F, Blériot JP, Garriques B, Le Gall JR, Lepage E, Moine P, Teboul V. ICU performance: results of a French study involving 80.000 ICU stays. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25:1111-8

Weterman IT, Biemond I, Pena AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut* 1990; 31:1387-90

Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003; 125:1576-82

## 8 Anhang

Vom Autor im Rahmen der Dissertation erstellter strukturierter Bogen zur systematischen Datenerhebung:

### Intensivtherapie bei Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

2/11 Aufnahme: Verlegung: Tage 2/11:

RdI Aufnahme: Entlassung: Tage RdI gesamt:

Größe [m]: Gewicht [kg]: BMI [kg/m<sup>2</sup>]:

Sterbedatum:

Vorerkrankungen:

Begleitmedikation:

#### Bisheriger Verlauf CED:

Erstdiagnose:

Erstmanifestation:

Befallsmuster:

Extra-GI Manifestationen/Komplikationen:

Arthritis / Uveitis / Erythema nodosum / Thrombose / Thromboembolie / PSC

Stationäre Aufenthalte / bisherige Komplikationen:

**Name:** MC / CU / C. indeterminata

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** w / m

---

**Bisheriger Verlauf CED:**

frühere Therapie:

5-ASA

topische Steroide (Budesonid)

systemische Steroide

Azathioprin

Ciclosporin

Methotrexat

Infliximab / Remicade

Sondenkost

andere:

**Jetziger Aufenthalt:**

Beschwerdezunahme:

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Jetziger Aufenthalt:**

stationäre Aufnahme extern:

Dauer:

Therapie in dieser Phase / extern:

Stationäre Aufnahme RdI:

Therapie in dieser Phase: ((T)PE, Immunsuppressiva)

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Aufnahme Intensiv 2/11:**

Aufnahmegrund:

Zustand bei Aufnahme / AZ (ZNS, Organversagen):

Name: MC / CU / C. indeterminata

Geburtsdatum: Alter: Geschlecht: w / m

**Aufnahme Intensiv 2/11:****Best - Index / Crohn - Disease - Activity - Index / CDAI**

Symptom	Vorliegen	Koeffizient	Ergebnis
Anzahl der Durchfälle	der letzten Woche	x 2	
Grad der Bauchschmerzen [1]	Wochensumme der täglichen Schmerzgrade	x 5	
Allgemeinbefinden [2]	Summe der täglichen Grade der letzten Woche	x 7	
andere Symptome	Arthritis, Gelenkschmerzen	1 x 20	
	Iritis, Uveitis	1 x 20	
	Erythema nodosum	1 x 20	
	Pyoderma gangränosum	1 x 20	
	Stomatitis aphthosa	1 x 20	
	Analfissur, -fisteln, -abszeß	1 x 20	
	andere Fisteln	1 x 20	
	Fieber > 37,5°C	1 x 20	
Symptomatische Durchfallbehandlung (Loperamid, Opiumtropfen o.a.)	Falls ja:	1 x 30	
Resistenz im Abdomen	nein 0	x 10	
	fraglich 2	x 10	
	sicher 5	x 10	
Hämatokrit (negativer Wert möglich)	Frauen: 42 minus Hkt	x 6	
	Männer: 47 minus Hkt	x 6	
Gewicht (negativer Wert möglich)	1 - (Gewicht/Standardgewicht) 1 - (	x 100	
<b>Summe</b>			

[1] Grad der Bauchschmerzen: 0 keine, 1 leicht, 2 mäßig, 3 stark

[2] Allgemeinbefinden: 0 gut, 1 nicht ganz gut, 2 schlecht, 3 sehr schlecht, 4 unerträglich



Name: **MC / CU / C. indeterminata**

Geburtsdatum: **Alter: Geschlecht: w / m**

**Aufnahme Intensiv 2/11:**

**Wien - Klassifikation bei Morbus Crohn**

Kategorie	Beschreibung	Einteilung	Ergebnis
A – Kategorie	Alter bei gesicherter Erstdiagnose	A1 < 40. Lebensjahr A2 > 40. Lebensjahr	
L - Kategorie	Lokalisation mit dem am stärksten ausgeprägten Befall vor der ersten operativen Darmresektion	L1 Terminales Ileum L2 Colon L3 Ileum + Colon L4 Oberer Gastrointestinaltrakt	
B – Kategorie	Behavior / Klinisches Bild der Erkrankung	B1 Entzündlich ohne Komplikationen B2 Stenosierend B3 Penetrierend	
Geschlecht		m = männlich w = weiblich	
Ethnische Zugehörigkeit		1 = weiß (kaukasisch) 2 = afro-amerikanisch 3 = asiatisch 4 = andere	
Jüdische Herkunft		1 = ja 2 = nein 3 = teilweise	
Familiäres Auftreten von CED		1 = erstgradige Verwandte 2 = andere 3 = nein	
Extraintestinale Manifestationen		1 = ja 2 = nein	

Name:

MC / CU / C. indeterminata

Geburtsdatum:

Alter:

Geschlecht: w / m

**Rachmilewitz - Index / Aktivitätsindex für Colitis ulcerosa**

		Punkte	Ergebnis
<b>I. endoskopischer Teil</b>			
Granulierte Schleimhaut	nein ja	0 2	
Gefäßmuster	normal verstrichen / bizarr völlig fehlend	0 1 2	
Schleimhautvulnerabilität	keine Kontaktblutung Spontanblutung	0 2 4	
Mukosaschaden: Schleim, Fibrin, Exsudat, Erosionen oder Ulcera	kein wenig ausgeprägt	0 2 4	
<b>II. Klinischer Teil</b>			
Zahl der Stühle pro Woche	< 18 18 – 35 36 – 60 > 60	0 1 2 3	
Blut im Stuhl	kein wenig viel	0 2 4	
Einschätzung des Allgemeinbefindens durch den Untersucher	gut durchschnittlich schlecht sehr schlecht	0 1 2 3	
Bauchschmerzen / Krämpfe	keine leichte mäßige starke	0 1 2 3	
Fieber durch Colitis ulcerosa	37°C – 38°C > 38°C	0 3	
Extraintestinale Manifestationen	Iritis Erythema nodosum Arthritis	3 3 3	
Laborbefunde	BSG > 50 nach 1h BSG > 100 nach 1h Hb < 10 g/dl	1 2 4	
<b>Summe</b>			

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Verlauf Intensiv 2/11:**

Therapeutische Maßnahmen:

5-ASA

topische Steroide  
(Budesonid)

systemische Steroide

Decortin H / Prednisolon

Urbason / Methylprednisolon

Azathioprin

Ciclosporin

Methotrexat

Infliximab / Remicade

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Verlauf Intensiv 2/11:**

Therapeutische Maßnahmen / andere:

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Verlauf Intensiv 2/11:**

Therapeutische Maßnahmen:

EK

HA

FFP

AT III

Fibrinogen / Faktor XIII (1.250 IE)

TK

andere:

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Verlauf Intensiv 2/11:**

Grunderkrankung:

Komplikationen:

Organversagen:

**Name:** *MC / CU / C. indeterminata*

**Geburtsdatum:** **Alter:** **Geschlecht:** *w / m*

---

**Anlagen:**

Schlüsselbefunde: Endoskopie

Bildgebung /  
Szintigraphie /  
CT /  
Röntgen

Histologie

Tagesprogramm

Labor

Arztbriefe

## 9 Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an Herrn OA PD Dr. Wolfgang Huber. Er hat mich immer wieder darin bestärkt, die Arbeit voranzubringen. Ich danke ihm für die Überlassung des Themas und für die herausragende Betreuung. Besonders hervorheben möchte ich, daß er jederzeit ein Gespräch ermöglichte und mit ganzer Aufmerksamkeit die Arbeit betreute.

Herrn Dipl.-Stat. Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum Rechts der Isar danke ich sehr herzlich für die hervorragende Beratung bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Studiendaten.

Herrn Fredrik Hutter danke ich sehr herzlich für die Unterstützung bei der Lösung „unlösbarer“ Computer-Probleme.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen, die mich bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben und hier nicht einzeln genannt sind.

Ich danke den Patienten für ihre Krankengeschichten.