

Sana Klinikum Biberach
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm
Nichtuniversitäre Spezialambulanz für
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Prof. Dr. Christian von Tirpitz

Retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs in einer nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von:
Magdalena Helena Reinauer
geboren in Sigmaringen
Vorlage im Jahr 2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian von Tirpitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Marko Kornmann

Tag der Promotion: 11.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	5
2.1 Patientenkollektiv	5
2.2 Datenerhebung	5
2.3 Statistische Methoden	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Diagnosen und Geschlechterverteilung	12
3.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose	13
3.3 Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung	15
3.4 Befallsmuster	16
3.5 Verlaufsformen	18
3.6 Risikofaktoren	19
3.7 Extraintestinale Manifestationen	21
3.8 Intestinale Komplikationen	25
3.9 Operationen	26
3.10 Schwangerschaft	29
3.11 Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom	29
3.12 Medikation	31
3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4 Diskussion	38
4.1 Methoden	38
4.2 Diagnosen und Geschlechterverteilung	38
4.3 Altersverteilung bei Erstdiagnose	40

Inhaltsverzeichnis

4.4	Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung	41
4.5	Befallsmuster	42
4.6	Verlaufsformen	44
4.7	Risikofaktoren	46
4.8	Extraintestinale Manifestationen	47
4.9	Intestinale Komplikationen	50
4.10	Operationen	51
4.11	Schwangerschaft	53
4.12	Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom	55
4.13	Medikation	56
4.14	Schlussfolgerung und Ausblick	59
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
	Danksagung	75
	Lebenslauf	76

Abkürzungsverzeichnis

CED Chronisch entzündliche Darmerkrankung

CI Colitis indeterminata

CU Colitis ulcerosa

EIM Extraintestinale Manifestation

KRK Kolorektales Karzinom

MC Morbus Crohn

PSC Primär sklerosierende Cholangitis

1 Einleitung

Berichte über Diarrhöen mit chronischen Verläufen gehen bis in die Antike zurück. So setzte sich bereits Hippokrates mit den unterschiedlichen Ursachen von Diarrhöen auseinander [71]. Im Jahre 1859 beschrieb Samuel Wilks erstmals das Krankheitsbild der heutigen Colitis ulcerosa (CU) und bezeichnete 1875 die Erkrankung als „simple ulcerative colitis“ [136, 137]. William Hale Whites Beschreibung mehrerer Fälle von Patienten mit einer CU im Jahre 1888 führte dazu, dass der Begriff der „ulcerative colitis“ Einzug in die allgemeine medizinische Fachsprache fand [135]. In Deutschland führte Ismar Boas den Begriff der „ulzerösen Colitis“ erstmals im Jahre 1903 ein. Er berichtete von einer 28-jährigen Patientin mit blutigen Diarrhöen und Obstipation, bei der es durch eine chirurgisch angelegte Zoekalfistel und regelmäßigen Spülungen mit Argentum- und Jodlösung zu einer Abheilung der Entzündung im Kolon kam [20]. 1909 wurden im Rahmen eines Symposiums der Royal Society of Medicine in London mehr als 100 Fälle von Patienten mit einer CU vorgestellt und Risikofaktoren, Klinik und Behandlungsmöglichkeiten diskutiert [6]. Im selben Jahr folgten Publikationen zum natürlichen Verlauf der CU von Hawkins [56] und zur Bedeutsamkeit endoskopischer Untersuchungen zur Beurteilung von Analkanal, Rektum und Sigma, verfasst von Lockhart-Mummery [83]. In den nachfolgenden Jahren wurden wichtige Charakteristika von Patienten mit CU beschrieben. Lewisohn [80] erkannte eine familiäre Prädisposition und Bagen [10] stellte einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung einer CU und dem Auftreten von Kolonkarzinomen fest. Helmholz berichtete erstmals von einer pädiatrischen CU im Jahre 1923 [57].

Für das Krankheitsbild, welches heute als Morbus Crohn (MC) bekannt ist, reichen erste Beschreibungen in das 18. Jahrhundert zurück. Morgagni berichtete bereits 1769 von einer transmuralen Entzündung im Darm eines autopsierten 20-jährigen Patienten [96]. Dalziel beschrieb in seiner Publikation aus dem Jahre 1913 neun Fälle von Patienten mit einer sogenannten „chronic interstitial enteritis“ [35]. Eine klare Beschrei-

bung der Krankheitsentität des MC und Abgrenzung zur CU gelang Crohn, Ginzburg und Oppenheimer erstmalig im Jahre 1932 [31]. Sie fanden die von ihnen bezeichnete „regional ileitis“ gehäuft bei jungen Erwachsenen und konnten eine typische Klinik bei erkrankten Patienten feststellen. So beschrieben Crohn et al., ähnlich dem Krankheitsbild der CU, Episoden von Fieber, Diarrhö, Gewichtsverlust und Anämie [31]. Während Crohn et al. von einem alleinigen Befall des Terminalen Ileums ausgingen [31], konnte in den darauffolgenden Jahrzehnten ein Befall weiterer Abschnitte des Gastrointestinaltraktes gezeigt werden [46, 51, 82]. 1952 beobachtete Charles Wells das Vorhandensein von sogenannten „skip lesions“ beim MC [134]. Greenstein et al. gelang es 1976 in einem Patientenkollektiv von 700 Patienten mit Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Krankheitsmanifestationen außerhalb des Intestinaltraktes aufzuzeigen und damit die systemische Beteiligung durch immunologisch vermittelte Prozesse nachzuweisen [53]. Seit diesen Berichten ließ sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz und Prävalenz von CED weltweit erkennen [69]. Während einige Studien von einer Abflachung oder sogar Abnahme der Inzidenz in der westlichen Welt seit Beginn des 21. Jahrhunderts berichten [17, 78], beschreiben Molodecky et al. in einem Review aus dem Jahre 2012 einen stetigen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz von CED in unterschiedlichen Regionen weltweit [95]. Diese konstant ansteigende Zahl an betroffenen Patienten machen CED zu einer ernstzunehmenden globalen Erkrankung.

In den letzten Jahrzehnten wurde das Verständnis von MC und CU durch Forschung in unterschiedlichen Gebieten revolutioniert. Dennoch konnte die Ätiopathogenese von CED trotz neuer Erkenntnisse in den Fachbereichen Immunologie, Genetik und molekularer Biologie nicht vollständig geklärt werden [97]. Diskutiert werden neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren, die eine entscheidende Rolle in der Entwicklung von CED spielen sollen. Während Industrienationen einst eine deutlich höhere Prävalenz von Patienten mit CED als Schwellen- und Entwicklungsländer aufwiesen, steigen nun auch in Ländern des asiatischen Raumes, in China und Indien, die Inzidenz und Prävalenz mit zunehmender wirtschaftlicher Entwicklung an [38, 139, 142]. Industrialisierung, Verstädterung und verbesserte Hygienestandards scheinen somit das Risiko

für die Entstehung von CED zu beeinflussen [38, 139]. Ein anderer ernstzunehmender Faktor für die Entstehung von CED ist das Rauchen. Die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für den MC konnte bereits 1989 von Calkins in einer Metaanalyse aufgezeigt werden [25]. Auch anderen exogenen Faktoren wird einen Einfluss auf die Pathogenese der CED nachgesagt. So sollen Ethnie, Ernährung, orale Kontrazeptiva und Infektionserreger Einfluss auf die Krankheitsentstehung nehmen [16, 33, 49, 113, 139].

Seit den ersten Beschreibungen der beiden Krankheitsentitäten, haben sich auch Diagnostik und Therapie der CED in den vergangenen Jahrzehnten entscheidend verändert. Diagnostische Verfahren wie Röntgen und Rektoskopie, die Anfang des 20. Jahrhunderts in der Diagnostik der CED Anwendung fanden [83, 125], wurden durch Schnittbildverfahren (Sonografie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie bis hin zur darauf basierenden virtuellen Endoskopie), bioptische Verfahren sowie Fiberoptische Koloskopie und Kapselendoskopie ergänzt und weiterentwickelt [97].

Neben diagnostischen Verfahren erfuhr auch die medikamentöse Therapie von CED seit den Anfängen des 20. Jahrhunderts einen Wandel. Während die Therapie vor 1940 ausschließlich aus supportiven und chirurgischen Maßnahmen bestand [31], konnte bereits 1942 dem Medikament Sulfasalazin eine Wirkung in der Therapie der CU nachgewiesen werden [126]. Mit Einführung der Glukokortikoide in den 1950er Jahren etablierten sich medikamentöse Therapieansätze in der Behandlung des MC und der CU [128, 129]. Truelove und Witts publizierten kurze Zeit später eine Studie im British Medical Journal, in der sie eine geringere Mortalität bei Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen konnten [128]. Somit war der Meilenstein in der medikamentösen Therapie von CED gelegt. Nur wenige Jahre später wurden die ersten Immunsuppressiva, wie das Mercaptopurin, in der Therapie der CU angewandt [12, 13]. In den 1970er Jahren folgte Azathioprin [66, 67]. Seit 1999 kommen TNF- α -Antikörper zur Blockade von Entzündungsmediatoren in der Therapie von CED europaweit zum Einsatz [123]. Diese sogenannten Biologika finden bei Patienten mit schwergradigen Formen des MC sowie der CU und unzureichendem An-

sprechen auf Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva ihre Anwendung [40, 103]. Dank dieser neuen Substanzen hat sich das Spektrum der therapeutischen Alternativen neben Glukokortikoiden, Aminosalizylaten und Immunsuppressiva deutlich erweitert. Durch intensive Forschung und das Erlangen neuer Erkenntnisse über den Verlauf der Erkrankung, können Patienten heutzutage früher mit hochwirksamen Medikamenten behandelt werden, als dies noch vor mehreren Jahren der Fall war. Als Folge der modernen Therapieoptionen stehen nun andere Herausforderungen im Mittelpunkt, wie beispielsweise der Umgang mit Kinderwunsch und der damit einhergehenden Schwangerschaft.

Dieser Wandel im medizinischen Fortschritt und die damit im Zusammenhang stehenden Herausforderungen sind zwar im allgemeinen Wissen etabliert, dennoch fehlen vor allem in Deutschland valide Daten, die diese Entwicklung belegen. Die zuletzt publizierte epidemiologische Studie aus Deutschland erschien 2008 und umfasst eine Betrachtung von Patienten mit neu diagnostizierter CED im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2006 [100]. Andere epidemiologische Studien aus Deutschland basieren auf Daten aus den frühen 1980er und 1990er Jahren [34, 50, 84, 127]. Neue Studien sind notwendig, um die Auswirkungen moderner Therapieoptionen auf den Krankheitsverlauf von CED zu bewerten und Faktoren zu identifizieren, die zur Entstehung und zum Fortbestand der Erkrankung sowie deren Komplikationen beitragen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Erkenntnisse über CED hinsichtlich der Epidemiologie, dem gezeigten Befallsmuster und der Verlaufsform der unterschiedlichen Krankheitsentitäten zu erlangen und ein definiertes Patientengut auf gezeigte Risikofaktoren, Extraintestinale Manifestationen (EIM) sowie Intestinale Komplikationen, ausgetragene Schwangerschaften und die Entwicklung eines Kolorektalen Karzinoms (KRK) hin zu untersuchen. Darüber hinaus wird die Therapie, sowohl medikamentös als auch chirurgisch, während eines Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren analysiert. Die beiden Krankheitsentitäten MC und CU werden einander gegenübergestellt und anschließend mit der Literatur verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Datensatz von 1109 Patienten der Sana Kliniken Landkreis Biberach GmbH mit verschlüsselter Diagnose einer CED in Betracht gezogen. Zur Aufnahme in die Studie wurden die histologisch und endoskopisch gesicherte Diagnose eines MC, einer CU oder einer Colitis indeterminata (CI) sowie die Vorstellung in der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach zwischen Oktober 2006 und Dezember 2015 vorausgesetzt. Ein positives Ethikvotum Nr. 348/17 der Ethikkommission der Universität Ulm vom 05.10.2017 lag vor.

Insgesamt konnten 516 Patienten, die im angegebenen Zeitraum in der Spezialambulanz behandelt und in der Datenbank erfasst wurden, in die vorliegende Studie eingeschlossen werden.

2.2 Datenerhebung

Die Erhebung für die in dieser Studie relevanten Daten basierte auf der Untersuchung von elektronischen Patientenakten in der Datenbank des Krankenhausinformationssystems „medico®“, Cerner“. Dabei wurden Arztbriefe, OP- und Pathologieberichte eingesehen und die auswertungsrelevanten Daten entnommen. Mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms „Office Excel® 2016, Microsoft Corporation“ wurden die Daten anonymisiert archiviert und nachfolgend zur Auswertung herangezogen.

Die klinischen Daten wurden von Prof. Dr. Christian von Tirpitz in der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen

Klinik Biberach erhoben, wodurch eine interindividuelle Variabilität in der Erhebung ausgeschlossen ist.

Folgende auswertungsrelevante Merkmale wurden im Rahmen der vorliegenden Studie in Betracht gezogen:

- Diagnose
- Geschlecht
- Alter bei Erstdiagnose
- Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung
- Befallsmuster
- Verlaufsformen
- Risikofaktoren
- Extraintestinale Manifestationen
- Intestinale Komplikationen
- Operationen
- Schwangerschaft
- Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom
- Medikation

Nachfolgend werden die einzelnen Merkmale genauer erläutert.

Diagnosen und Geschlechterverteilung

Es wurde zwischen den Diagnosen MC, CU sowie CI unterschieden. Die Diagnose einer CI wurde verwandt, wenn die Differenzierung zwischen MC und CU nicht möglich war und die endgültige Diagnose zunächst offenblieb. Wurde im Verlauf der Studie die Erkrankung als MC oder CU reklassifiziert, wurde eine der genannten Diagnosen verwandt.

Zusätzlich wurde das Geschlecht männlich/weiblich bestimmt.

Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung

Hierbei wurde der Zeitraum zwischen der erstmaligen Manifestation von Symptomen seitens der CED und der endgültigen Diagnosestellung in Jahren ermittelt.

Befallsmuster

Das Befallsmuster wurde den Arztbriefen oder den Pathologieberichten entnommen und den beiden Krankheitsentitäten separat zugeordnet. Es wurde dabei die maximale Ausdehnung im Krankheitsverlauf sowie jeder im Verlauf befallene Abschnitt des Gastrointestinaltraktes angegeben.

Bei Patienten mit MC wurde ein Befall des Ösophagus, des Magens, des Duodenums, des Jejunums, des Ileums, des Caecums, des Colon ascendens, des Colon transversum, des Colon descendens, des Sigmas und des Rektums unterschieden.

Zusätzlich wurde gemäß der Wien-Klassifikation [48] das Befallsmuster des MC wie folgt eingeteilt:

- L1: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums
- L2: Befall eines Abschnittes des Kolons zwischen Caecum und Rektum, ohne Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltraktes
- L3: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums und der Befall eines zusätzlichen Abschnittes zwischen Colon ascendens und Rektum
- L4: Befall eines Abschnittes proximal des terminalen Ileums, ungeachtet eines zusätzlichen Befalls von terminalem Ileum oder Kolon

Bei Patienten mit CU hingegen wurde gemäß der Montreal-Klassifikation [118] das Befallsmuster in E1 bis E3 eingeteilt:

- E1: Befall limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs
- E2: Befall distal der linken Flexur
- E3: Ausdehnung über die linke Flexur hinaus

Verlaufsformen

Der Verlauf der CED wurde pro Krankheitsentität separat betrachtet. Der Krankheitsverlauf eines Patienten wurde rekonstruiert und in Anlehnung an Henriksen et al. [58] und Solberg et al. [121] wie folgt klassifiziert:

Verlauf 1: Abnahme der Krankheitsaktivität im Verlauf

Verlauf 2: Zunahme der Krankheitsaktivität im Verlauf

Verlauf 3: chronisch kontinuierlicher Verlauf

Verlauf 4: chronisch intermittierender Verlauf

Risikofaktoren

Unter dem Gesichtspunkt „Risikofaktoren“ wurde in der vorliegenden Arbeit das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese für CED sowie der Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) pro Krankheitsentität erhoben. Zu den Rauchern wurden Patienten gezählt, die entweder gegenwärtige oder ehemalige Raucher waren. Zusätzlich wurden die Raucher und Nichtraucher bezüglich ihrer gezeigten Verlaufsform hin untersucht.

Extraintestinale Manifestationen

Als EIM wurden in Anlehnung an Adler [2] folgende Manifestationen klassifiziert:

- Arthropathien (Arthralgie, Arthritis, Sakroileitis, Ankylosierende Spondylitis)
- Kutane Manifestationen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum)
- Entzündliche Augenveränderungen (Skleritis/Episkleritis, Iridozyklitis, Uveitis)
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Das Crohn-/Colitis-Kollektiv wurde auf die oben genannten EIM hin überprüft und den einzelnen Krankheitsentitäten zugeordnet. Dabei ist mehr als eine EIM pro Patient möglich.

Zusätzlich wurden die Patienten mit einer gezeigten EIM auf ihr Geschlecht, die gezeigte Krankheitslokalisation, eine positive Familienanamnese bezüglich CED und ihren Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) hin untersucht. Außerdem wurde ermittelt, welcher Anteil der Patienten mit einer EIM einer Operation im Rahmen ihrer intestinalen Erkrankung bedurften.

Intestinale Komplikationen

Die Intestinalen Komplikationen umfassen die nachfolgend dargestellten Komplikationen:

- Striktur/Stenose
- Fistel
- Fissur
- Abszess
- Perforation

Diese Intestinalen Komplikationen wurden pro Krankheitsentität separat betrachtet. Dabei ist mehr als eine Intestinale Manifestation sowie mehrfaches Auftreten der jeweiligen Intestinalen Komplikation pro Patient möglich. Zusätzlich wurden die Patienten mit einer gezeigten Intestinalen Komplikation auf ihr Geschlecht hin untersucht.

Operationen

Unter dem Gesichtspunkt „Operationen“ wurde untersucht, wie viele Patienten einer Chirurgischen Therapie im Verlauf ihrer Erkrankung bedurften und innerhalb welchen Zeitraumes nach Erstdiagnose in Jahren diese durchgeführt wurde. Bei mehrfach durchgeführten Chirurgischen Interventionen wurde der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der ersten Chirurgischen Intervention bestimmt. Unter dem Begriff „Chirurgische Intervention“ wurden zum einen Resektionen einzelner Abschnitte des Gastrointestinaltraktes, beziehungsweise des gesamten Kolons, zum anderen die Chirurgische Sanierung Intestinaler Komplikationen zusammengefasst.

Zusätzlich wurde die Anzahl an Chirurgischen Interventionen erfasst, die im Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit MC und CU vorgenommen wurden. Dabei sind mehrere Chirurgische Interventionen pro Patient möglich.

Des Weiteren wurden die Patienten mit einer Chirurgischen Intervention im Verlauf auf ihre gezeigte Krankheitslokalisation und ihren Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) hin überprüft.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen, die im Verlauf der Studie eine Schwangerschaft austrugen, wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob Rezidive seitens der CED auftraten und welche Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom

Unter dem Gesichtspunkt des „Kolitis-assoziierten Kolorektalen Karzinoms“ wurde untersucht, ob während der Erkrankung ein KRK im Rahmen der CED nachgewiesen wurde. Sporadisch-aufgetretene KRK wurden von der Betrachtung ausgeschlossen.

Zudem wurden die Patienten mit einem nachgewiesenen KRK auf Diagnose, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Raucherstatus, positive Familienanamnese bezüglich CED, gezeigtes Befallsmuster sowie einer Assoziation von CU-Patienten mit einer PSC hin untersucht.

Medikation

Folgende Medikamente wurden im Rahmen dieser Arbeit erfasst:

- Mesalazin
- Budesonid
- Prednisolon

- Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin
- Cyclosporin A
- Tacrolimus
- Methotrexat
- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab
- Vedolizumab

Zuerst wurde die Einnahmehäufigkeit der einzelnen Medikamente im gesamten Beobachtungszeitraum 2006 bis 2015 für Patienten mit Diagnose eines MC und einer CU betrachtet und einander gegenübergestellt.

Nachfolgend wurde der Anteil an Patienten mit Einnahme einzelner Medikamente (Prednisolon, Azathioprin, Methotrexat, Infliximab und Adalimumab) pro Jahr von 2006 bis 2015, gemessen am Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie im jeweiligen Jahr, aufgelistet und deren Entwicklung über die Jahre untersucht. Dabei wurde eine einmalige von einer mehrmaligen Einnahme pro Jahr nicht unterschieden.

2.3 Statistische Methoden

Mithilfe des Software Programms „Office Excel® 2016, Microsoft Corporation“ wurden die erhobenen Daten deskriptiv statistisch ausgewertet. Bei qualitativen Merkmalen sowie quantitativen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für quantitative Merkmale wurde zusätzlich der Median verwandt. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Literatur sowie der Robustheit gegenüber Ausreißern wurde der Median verwandt und auf die Verwendung des Mittelwertes verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Diagnosen und Geschlechterverteilung

Wie in Abbildung 3.1 dargestellt, erkrankten von insgesamt 516 Patienten 310 Patienten an einem MC (60,1%), 200 Patienten an einer CU (38,8%) und bei 6 Patienten konnte die Diagnose einer CI (1,2%) gestellt werden.

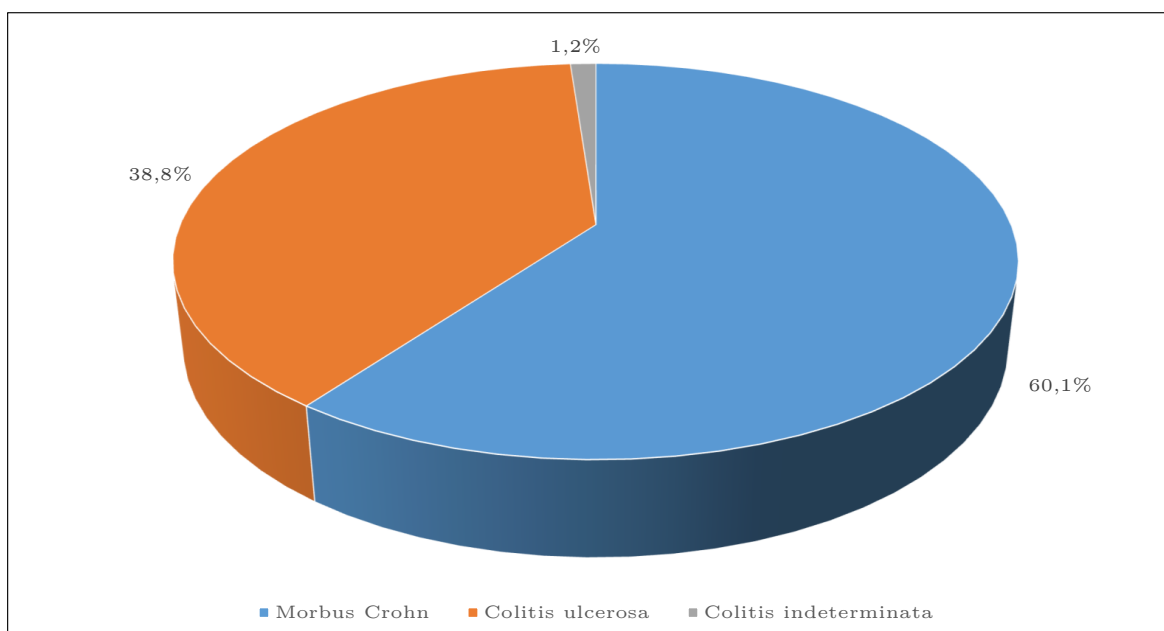


Abbildung 3.1: Diagnosen des Patientenkollektivs, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 516$).

Das Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz setzte sich aus 289 Patienten weiblichen Geschlechts (56,0%) und 227 Patienten männlichen Geschlechts (44,0%) zusammen.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung pro Krankheitsentität, ist eine Mehrheit von 61,0% ($n = 189$) an weiblichen Patienten mit der Diagnose MC zu erkennen. 39,0% ($n = 121$) der Patienten mit MC waren männlichen Geschlechts.

Bei Patienten mit der Diagnose CU hingegen konnte man eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung mit einem Anteil von 51,5 % ($n = 103$) an Patienten männlichen und 48,5 % ($n = 97$) an Patienten weiblichen Geschlechts beobachten. Das Geschlechterverhältnis mit 3 Frauen (50,0 %) zu 3 Männern (50,0 %) war bei Patienten mit einer CI ausgeglichen. Zusammenfassend wird dieser Sachverhalt in Abbildung 3.2 dargestellt.

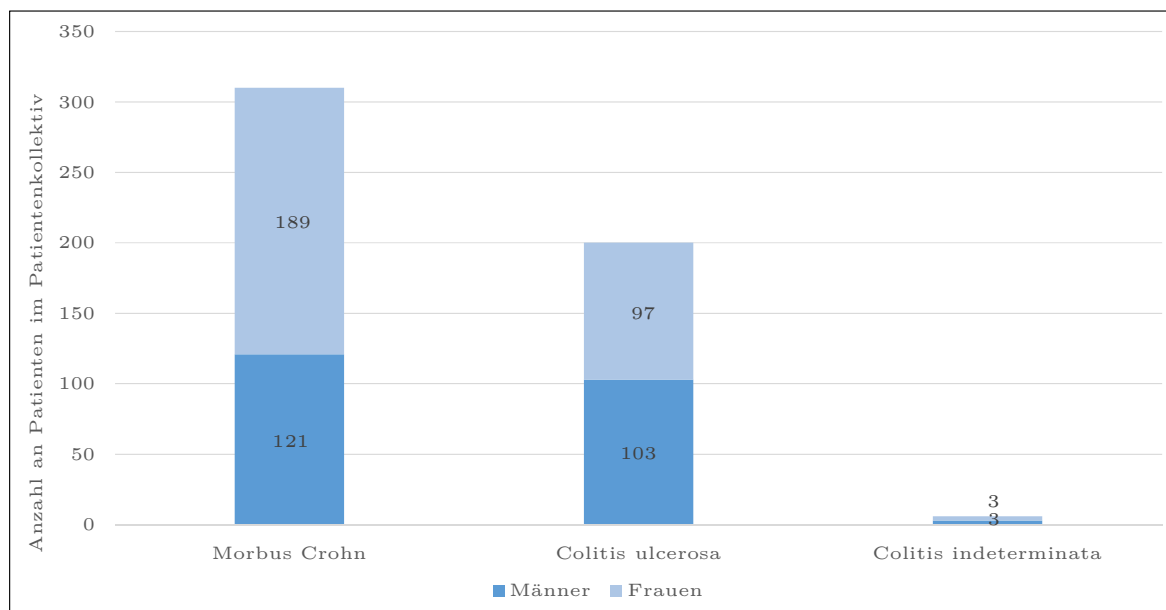


Abbildung 3.2: Geschlechterverteilung pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 516$).

Da in dieser Studie bei lediglich 6 Patienten die Diagnose einer CI gestellt werden konnte, wurden diese aufgrund der geringen Aussagekraft aus den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

3.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose konnte bei 290 Patienten mit MC (93,6 %) und 194 Patienten mit CU (97,0 %) eruiert werden.

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose zeigte bei Patienten mit MC eine Häufung zwi-

schen dem 20. und 29. Lebensjahr, das Alter von 42,1% der MC-Patienten lag bei Erstdiagnose in diesem Intervall. Einen Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung konnte nicht festgestellt werden. Siehe hierzu Abbildung 3.3.

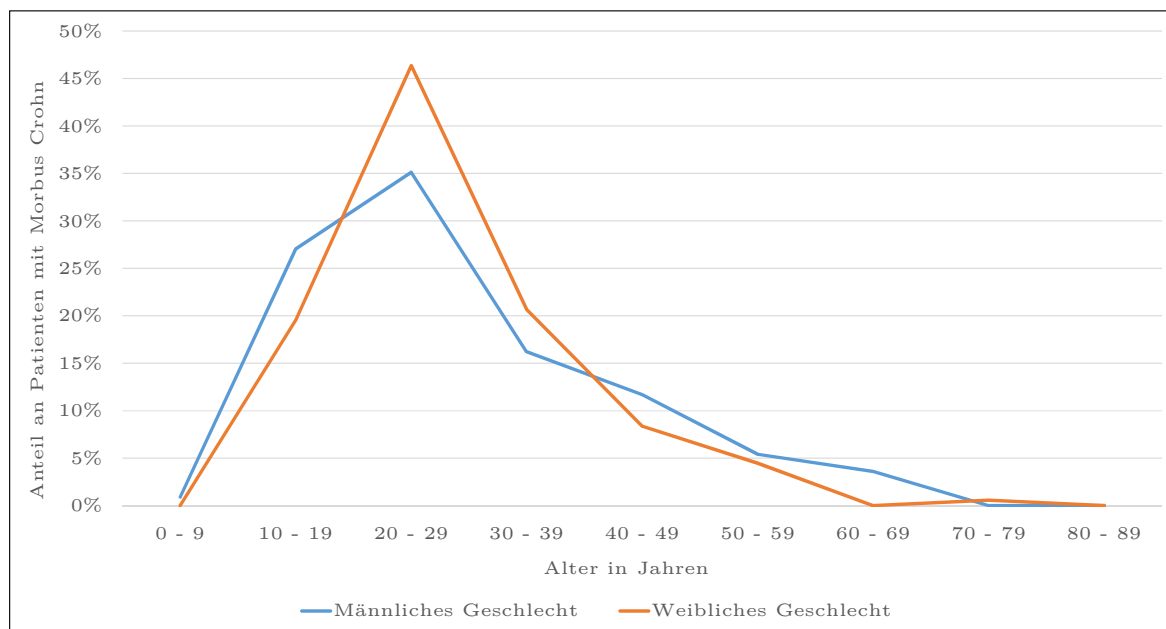


Abbildung 3.3: Altersverteilung bei Erstdiagnose, Morbus Crohn. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 290$).¹

Auch bei den Patienten mit CU zeigte sich, wie in Abbildung 3.4 verdeutlicht, hinsichtlich der Altersverteilung bei Erstdiagnose eine Häufung zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr. Bei 32,5% der CU-Patienten lag das Alter bei Erstdiagnose in diesem Intervall. Einen Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte festgestellt werden. Während sich bei 29,6% der männlichen Patienten mit CU eine Häufung im Alter von 20 – 29 Jahren und 30 – 39 Jahren beobachten ließ, zeigten die weiblichen CU-Patienten mit einer Mehrheit von 35,4% eine Häufung im Alter von 20 – 29 Jahren.

Ein zweiter Häufigkeitsgipfel in der Altersverteilung bei Erstdiagnose um das 60. Lebensjahr konnte weder bei Patienten mit MC, noch bei Patienten mit CU festgestellt werden.

¹Die Referenzgröße zur Bestimmung der relativen Häufigkeiten wurde um diejenigen Patienten des Kollektivs bereinigt, für die keine Informationen vorlagen. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich damit lediglich auf das Kollektiv der Patienten mit entsprechender Datengrundlage.

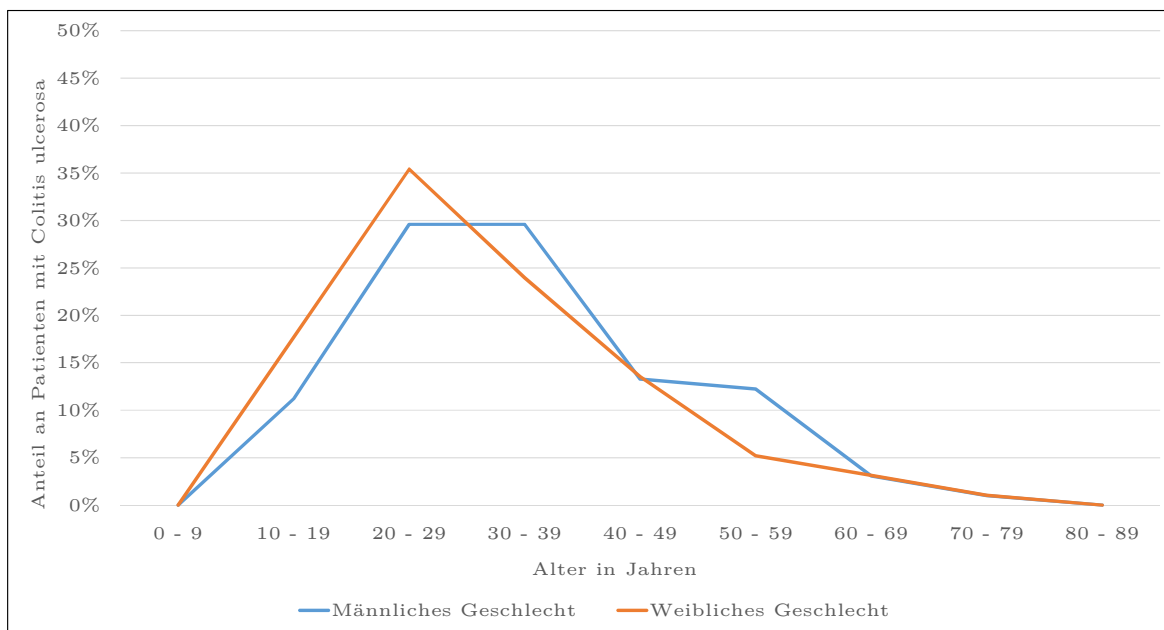


Abbildung 3.4: Altersverteilung bei Erstdiagnose, Colitis ulcerosa. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 194$).²

Das mediane Erkrankungsalter lag beim MC mit 24,0 Jahren (Bereich: 9 – 71 Jahren) deutlich unter dem der CU mit 30,5 Jahren (Bereich: 10 – 73 Jahren). Zudem zeigten 45 Patienten mit MC (15,5 %) einen Krankheitsbeginn vor dem 18. Lebensjahr und lediglich 16 Patienten mit Diagnose einer CU (8,3 %).

Bemerkenswert ist, dass 9,1 % der Erstdiagnosen nach dem 50. Lebensjahr gestellt wurden (6,6 % der MC-Patienten und 12,9 % der CU-Patienten).

3.3 Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung

Der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung konnte bei 509 Patienten (99,8 %) des Crohn-/Colitis-Kollektivs eruiert werden. Sowohl bei Patienten mit MC, als auch bei Patienten mit CU ergab sich hinsichtlich des Zeitraumes zwischen

²Die Referenzgröße zur Bestimmung der relativen Häufigkeiten wurde um diejenigen Patienten des Kollektivs bereinigt, für die keine Informationen vorlagen. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich damit lediglich auf das Kollektiv der Patienten mit entsprechender Datengrundlage.

Erstmanifestation und Diagnosestellung ein Median von einem Jahr. Die Diagnosen MC und CU konnten zu 91,0% innerhalb eines Jahres gestellt werden.

3.4 Befallsmuster

Das Befallsmuster des MC wurde gemäß Wien-Klassifikation [48] in L1 bis L4 eingeteilt. Bei 295 Patienten (95,2%) konnte das Befallsmuster eruiert werden.

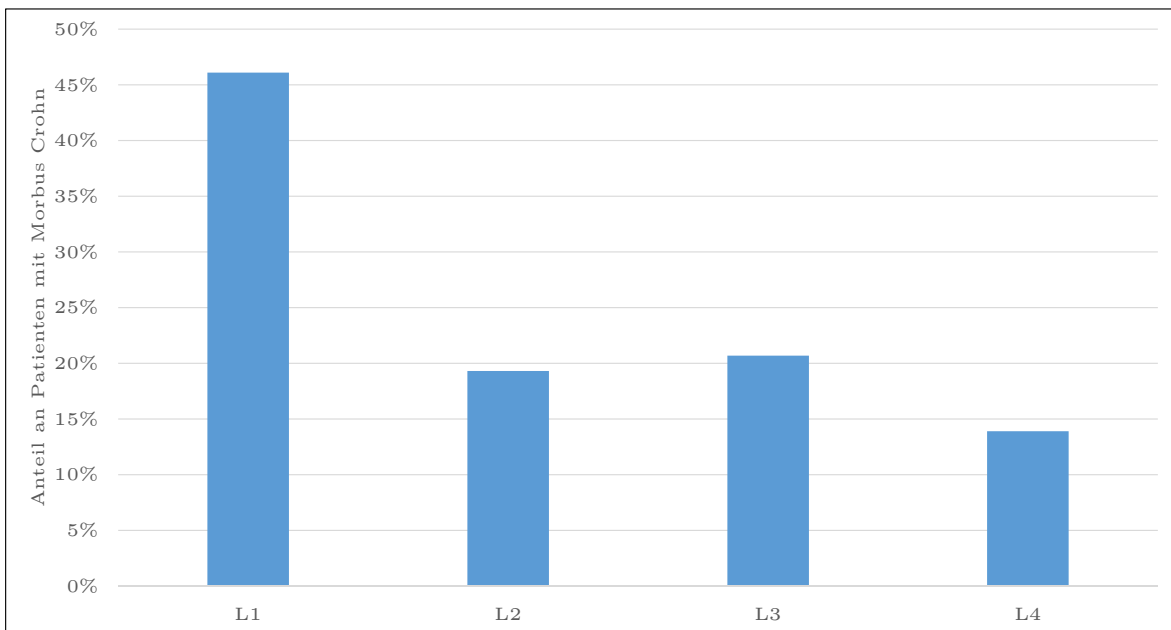


Abbildung 3.5: Befallsmuster gemäß Wien-Klassifikation, Morbus Crohn. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 295$).³

Das terminale Ileum, mit oder ohne Coecum (L1 gemäß Wien-Klassifikation), war bei 136 Patienten mit MC (46,1%) betroffen und stellte somit die häufigste Lokalisation im Kollektiv der MC-Patienten dar. Einen Befall von terminalem Ileum und Kolon (L3 gemäß Wien-Klassifikation) wiesen 61 Patienten (20,7%) auf, gefolgt von

³Die Referenzgröße zur Bestimmung der relativen Häufigkeiten wurde um diejenigen Patienten des Kollektivs bereinigt, für die keine Informationen vorlagen. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich damit lediglich auf das Kollektiv der Patienten mit entsprechender Datengrundlage. L1: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums, L2: Befall eines Abschnittes des Kolons zwischen Caecum und Rektum, ohne Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltraktes, L3: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums und der Befall eines zusätzlichen Abschnittes zwischen Colon ascendens und Rektum, L4: Befall eines Abschnittes proximal des terminalen Ileums, ungeachtet eines zusätzlichen Befalls von terminalem Ileum oder Kolon.

einem ausschließlichen Befall des Kolons (L2 gemäß Wien-Klassifikation) bei 57 Patienten (19,3%). Mit Schwankungen zwischen 32,5% (Colon descendens) und 41,7% (Caecum) waren die unterschiedlichen Abschnitte des Kolons in etwa gleichhäufig betroffen. Das Rektum wies bei 105 MC-Patienten (35,6%) einen Befall auf. Der Befall eines Abschnittes des Gastrointestinaltraktes proximal des terminalen Ileums (L4 gemäß Wien-Klassifikation) fand sich bei 41 Patienten mit MC (13,9%), wovon der Befall des Magens mit 31 Patienten (10,5%) die häufigste und der Ösophagus mit 5 Patienten (1,7%) die seltenste Lokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt darstellte. Dieser Sachverhalt wird in den Abbildungen 3.5 und 3.6 veranschaulicht.

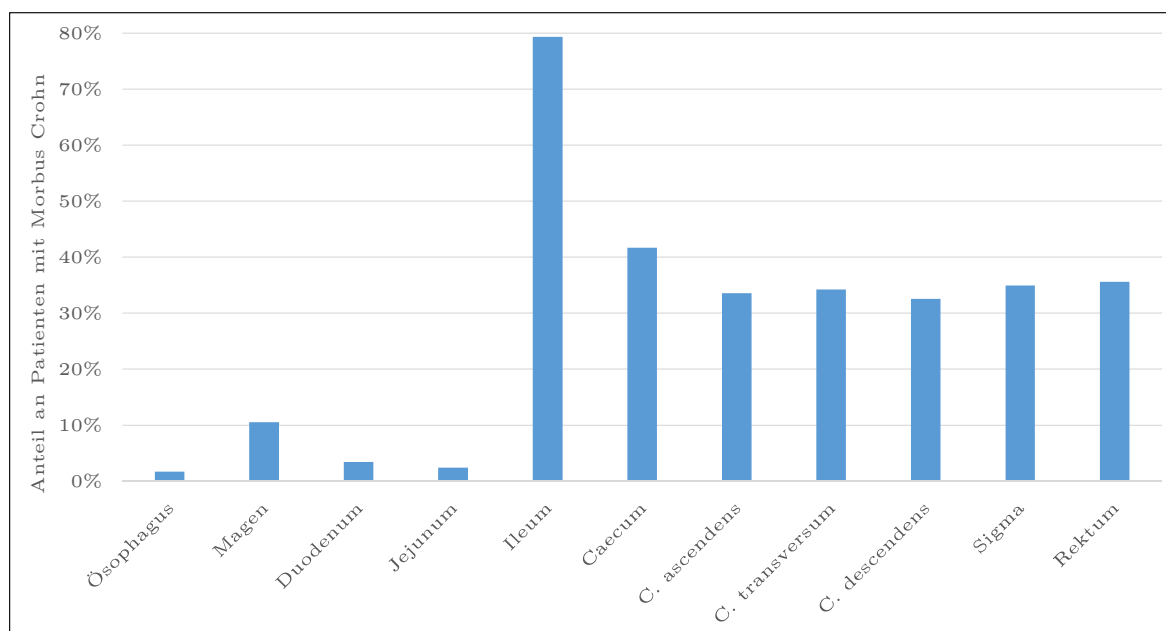


Abbildung 3.6: Befallsmuster einzelner Abschnitte des Gastrointestinaltraktes, Morbus Crohn. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 295$).⁴

Das Befallsmuster der CU wurde gemäß Montreal-Klassifikation [118] in E1 bis E3 eingeteilt. Bei 193 Patienten (96,5%) konnte das Befallsmuster eruiert werden.

Als häufigsten Befall der CU zeigte sich, wie in Abbildung 3.7 dargestellt, bei 106

⁴Die Referenzgröße zur Bestimmung der relativen Häufigkeiten wurde um diejenigen Patienten des Kollektivs bereinigt, für die keine Informationen vorlagen. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich damit lediglich auf das Kollektiv der Patienten mit entsprechender Datengrundlage. C. = Colon. Mehrfachnennungen möglich.

Patienten (54,9%) der Befall E3 (Ausdehnung über die linke Flexur hinaus), gefolgt von Befall E2 (Befall distal der linken Flexur) bei 64 Patienten (33,2%). Den Befall E1 (limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs) wiesen lediglich 23 Patienten (11,9%) auf.

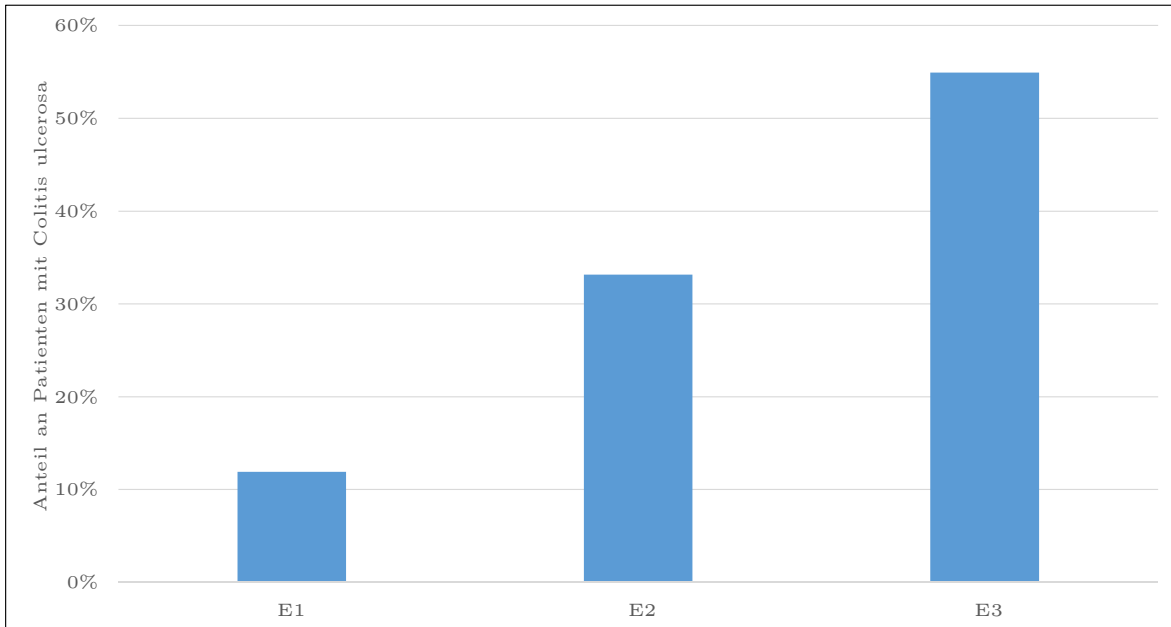


Abbildung 3.7: Befallsmuster gemäß Montreal-Klassifikation, Colitis ulcerosa. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 193$).⁵

3.5 Verlaufsformen

Beide Krankheitsentitäten wiesen in der Betrachtung des Krankheitsverlaufs ähnliche Tendenzen auf.

So ließ sich bei 130 Patienten (41,9%) mit MC und bei 72 Patienten (36,0%) mit CU die häufigste Verlaufsform 1 beobachten. Verlaufsform 2 zeigten mit 25 MC-Patienten

⁵Die Referenzgröße zur Bestimmung der relativen Häufigkeiten wurde um diejenigen Patienten des Kollektivs bereinigt, für die keine Informationen vorlagen. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich damit lediglich auf das Kollektiv der Patienten mit entsprechender Datengrundlage. E1: Befall limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs, E2: Befall distal der linken Flexur, E3: Ausdehnung über die linke Flexur hinaus.

(8,1 %) und 14 CU-Patienten (7,0 %) die wenigsten Patienten. Verlaufsform 4 war sowohl bei MC mit 90 Patienten (29,0%), als auch bei CU mit 67 Patienten (33,5%) etwas häufiger als Verlaufsform 3 mit 65 MC-Patienten (21,0%) und 47 CU-Patienten (23,5%). Vergleiche hierzu Abbildung 3.8.

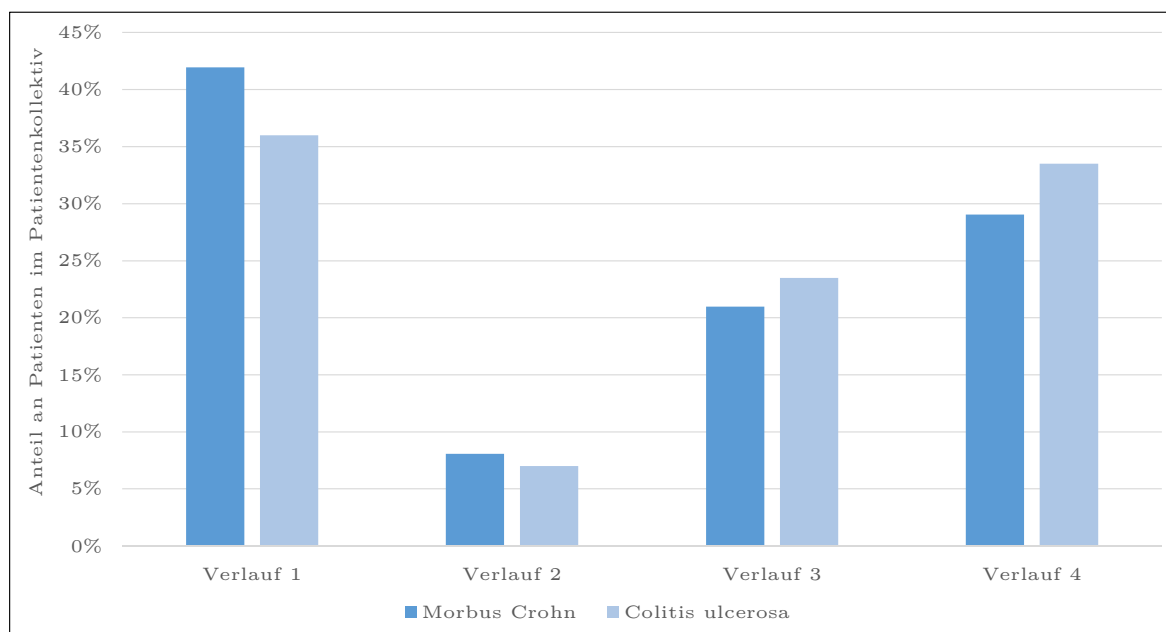


Abbildung 3.8: Verlaufsformen pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015. Morbus Crohn ($n = 310$). Colitis ulcerosa ($n = 200$).⁶

3.6 Risikofaktoren

Wie in Tabelle 3.1 dargestellt, fand sich eine positive Familienanamnese für CED bei 24 von 47 Patienten mit entsprechender Information (51,1%). Bei 463 Patienten (90,8% des Crohn-/Colitis-Kollektivs) blieb die Familienanamnese bezüglich CED unbekannt. Bemerkenswert ist, dass mehr MC-Patienten als CU-Patienten eine positive Familienanamnese aufwiesen.

⁶Verlauf 1: Abnahme der Krankheitsaktivität im Verlauf, Verlauf 2: Zunahme der Krankheitsaktivität im Verlauf, Verlauf 3: chronisch kontinuierlicher Verlauf, Verlauf 4: chronisch intermittierender Verlauf (vgl. Kapitel 2.2).

Tabelle 3.1: Familienanamnese für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 47$).⁷

	Morbus Crohn ($n = 27$)	Colitis ulcerosa ($n = 20$)
Positive Familienanamnese	16 (59,3 %)	8 (40,0 %)

Bei 166 Patienten (32,6 % des Crohn-/Colitis-Kollektivs) lagen Informationen hinsichtlich des Raucherstatus vor. 110 Raucher (66,3 %) und 56 Nichtraucher (33,7 %) konnten im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach ermittelt werden.

Unter den Patienten mit MC fanden sich mehr Raucher (71,2 %) als Nichtraucher (28,8 %). Bei Patienten mit einer CU hingegen, war der Anteil von Rauchern (51,2 %) und Nichtrauchern (48,8 %) ausgeglichen. Siehe hierzu Tabelle 3.2.

Tabelle 3.2: Raucherstatus pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 166$).⁷

	Morbus Crohn ($n = 125$)	Colitis ulcerosa ($n = 41$)
Raucher	89 (71,2 %)	21 (51,2 %)
Nichtraucher	36 (28,8 %)	20 (48,8 %)

Untersucht man die Raucher und Nichtraucher bezüglich ihrer gezeigten Verlaufsform, ergeben sich Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsentitäten.

Der größte Anteil mit 34 von 89 Rauchern (38,2 %) mit Diagnose eines MC zeigte Verlaufsform 1, gefolgt von Verlaufsform 4 mit 29 von 89 Rauchern (32,6 %). Die Verlaufsform 3 wiesen 22 von 89 Rauchern (24,7 %), Verlaufsform 2 ausschließlich 4 von 89 Rauchern auf (4,5 %). Bezüglich der Nichtraucher mit Diagnose eines MC zeigte sich ein anderes Muster. So dominierten bei jeweils 12 von 36 Nichtrauchern (33,3 %) die

⁷Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten.

Verlaufsformen 3 und 4, gefolgt von Verlaufsform 1 bei 9 von 36 (25,0 %) Nichtrauchern. Ausschließlich 3 von 36 Nichtrauchern und Diagnose eines MC wiesen Verlaufsform 2 auf. Eine übersichtliche Darstellung hierzu liefert Tabelle 3.3.

Den größten Anteil an Rauchern mit Diagnose einer CU zeigte Verlaufsform 3 mit 10 von 21 Rauchern (47,6 %), gefolgt von Verlaufsform 1 mit einem Anteil von 6 von 21 Rauchern (28,6 %). Verlaufsform 4 zeigten 4 von 21 Rauchern (19,1 %) und Verlaufsform 2 lediglich 1 von 21 Rauchern (4,8 %). 10 von 20 Nichtrauchern (50,0 %) mit CU zeigten Verlaufsform 4, 5 von 20 (25,0 %) Verlaufsform 1. 4 von 20 Nichtrauchern (20,0 %) wiesen Verlaufsform 3 und lediglich 1 von 20 (5,0 %) Nichtrauchern Verlaufsform 2 auf. Vergleiche hierzu ebenfalls Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: Raucherstatus pro Verlaufsform und Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 166$).⁸

	Morbus Crohn ($n = 125$)		Colitis ulcerosa ($n = 41$)	
	Raucher ($n = 89$)	Nichtraucher ($n = 36$)	Raucher ($n = 21$)	Nichtraucher ($n = 20$)
Verlauf 1	34 (38,2 %)	9 (25,0 %)	6 (28,6 %)	5 (25,0 %)
Verlauf 2	4 (4,5 %)	3 (8,3 %)	1 (4,8 %)	1 (5,0 %)
Verlauf 3	22 (24,7 %)	12 (33,3 %)	10 (47,6 %)	4 (20,0 %)
Verlauf 4	29 (32,6 %)	12 (33,3 %)	4 (19,1 %)	10 (50,0 %)

3.7 Extraintestinale Manifestationen

EIM waren bei 59 MC-Patienten (19,0 % des MC-Kollektivs) und 41 CU-Patienten (20,5 % des CU-Kollektivs) nachzuweisen. In der Summe, mit Berücksichtigung von Mehrfachnennungen, wurden 72 EIM bei 59 MC-Patienten und 41 bei 41 CU-Patienten

⁸Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten.

beobachtet. Betrachtet man das Kollektiv der Patienten mit EIM hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, lässt sich eine geringe Mehrheit an weiblichen Patienten (57,0 %) erkennen. Zusammenfassend werden im Folgenden die Ergebnisse hinsichtlich EIM in Tabelle 3.4 dargestellt.

Hinsichtlich der Anzahl an EIM pro Patient, lassen sich 12 MC-Patienten (20,3 % der MC-Patienten mit EIM) erkennen, die mehr als eine EIM aufwiesen, wohingegen kein Patient mit einer CU mehr als eine EIM aufzeigte.

Arthropathien waren sowohl bei MC-Patienten (88,1 % der MC-Patienten mit EIM, 16,8 % des Crohn-Kollektivs), als auch bei CU-Patienten (75,6 % der CU-Patienten mit EIM, 15,5 % des Colitis-Kollektivs) die häufigste EIM. So zeigten 52 Patienten mit MC und 31 Patienten mit CU eine Gelenkmanifestation. Gefolgt wurden die Arthropathien sowohl bei MC-Patienten, als auch bei CU-Patienten von Kutanen Manifestationen. 14 Patienten mit einem MC (23,7 % der MC-Patienten mit EIM, 4,5 % des Crohn-Kollektivs) und 6 Patienten mit einer CU (14,6 % der CU-Patienten mit EIM, 3,0 % des Colitis-Kollektivs) wiesen ein Erythema nodosum und/oder ein Pyoderma gangraenosum auf. Entzündliche Augenveränderungen zeigten 6 Patienten mit MC (10,2 % der MC-Patienten mit EIM, 1,9 % des Crohn-Kollektivs). Bemerkenswert ist, dass 4 der 6 Patienten mit MC und Entzündlichen Augenveränderungen zusätzlich an Arthropathien litten. Bei den CU-Patienten folgten den Kutanen Manifestationen die PSC mit 4 betroffenen Patienten (9,8 % der CU-Patienten mit EIM, 2,0 % des Colitis-Kollektivs). Entzündliche Augenveränderungen waren als EIM im Kollektiv der CU-Patienten nicht vertreten.

Zusätzlich wurde der Frage nachgegangen, ob sich bei Patienten mit EIM Auffälligkeiten bezüglich ihrer Krankheitslokalisation beobachten lassen. So zeigte sich bei einer Mehrheit von 35,6 % der MC-Patienten mit EIM ein Befall L1 gemäß der Wien-Klassifikation. Befall L2 mit 22,0 %, Befall L3 mit 20,3 % und Befall L4 mit 17,0 % waren in etwa gleich häufig. Bei Patienten mit CU und EIM ließ sich eine Mehrheit von 48,8 % mit Befall E3 gemäß Montreal-Klassifikation erkennen. Den Befall E2 zeig-

ten 39,0 % der CU-Patienten mit EIM, den Befall E1 lediglich 7,3 %.

Diese Auffälligkeiten im Befallsmuster werden durch die Dominanz der Krankheitslokalisationen L1 bei MC-Patienten und E3 bei CU-Patienten im gesamten Patientenkollektiv beeinflusst. Betrachtet man dahingehend den Anteil an Patienten mit EIM innerhalb der Befallsklassen L1 – L4 bei MC-Patienten und der Befallsklassen E1 – E3 bei CU-Patienten, ergeben sich nur geringfügige Unterschiede (L1: 15,4 %, L2: 22,8 %, L3: 19,7 %, L4: 24,4 %; E1: 13,0 %, E2: 25,0 %, E3: 18,9 %).

Die Untersuchung hinsichtlich des Raucherstatus bei Patienten mit EIM zeigte, dass 35,6 % der MC-Patienten und lediglich 14,6 % der CU-Patienten mit EIM rauchten. Der Anteil an Nichtrauchern unter den MC-Patienten mit EIM lag hingegen bei 8,5 % und unter den CU-Patienten mit EIM bei 17,1 %. Eine positive Familienanamnese bezüglich CED fand sich bei 7,0 % der Patienten mit EIM.

Außerdem wurde untersucht, welcher Anteil an Patienten mit EIM einer Chirurgischen Intervention im Krankheitsverlauf bedurften. Insgesamt wurden 37 MC-Patienten (62,7 %) und 6 CU-Patienten (14,6 %) mit EIM aufgrund ihrer intestinalen Erkrankung operiert. Die Prävalenz von EIM unter den operierten MC-Patienten (20,4 %) unterschied sich gegenüber den nicht-operierten MC-Patienten (17,1 %) nur geringfügig. Die Prävalenz von EIM unter den operierten CU-Patienten (30,0 %) lag hingegen höher, als die der nicht-operierten CU-Patienten (19,0 %).

Tabelle 3.4: Extraintestinale Manifestationen pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 100$).⁹

	Morbus Crohn ($n = 59$)	Colitis ulcerosa ($n = 41$)
1 EIM	47 (79,7 %)	41 (100,0 %)
> 1 EIM	12 (20,3 %)	-
Entzündliche Augenveränderungen	6 (10,2 %)*	-
Arthropathien	52 (88,1 %)*	31 (75,6 %)*
Kutane Manifestationen	14 (23,7 %)*	6 (14,6 %)*
PSC	-	4 (9,8 %)*
Männlich	22 (37,3 %)	21 (51,2 %)
Weiblich	37 (62,7 %)	20 (48,8 %)
L1	21 (35,6 %)	
L2	13 (22,0 %)	
L3	12 (20,3 %)	
L4	10 (17,0 %)	
E1		3 (7,3 %)
E2		16 (39,0 %)
E3		20 (48,8 %)
Positive Familienanamnese	3 (5,1 %)	4 (9,8 %)
Raucher	21 (35,6 %)	6 (14,6 %)
Nichtraucher	5 (8,5 %)	7 (17,1 %)
Operation im Verlauf	37 (62,7 %)	6 (14,6 %)

⁹Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten. EIM = Extraintestinale Manifestation. PSC = Primär sklerosierende Cholangitis. L1: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums, L2: Befall eines Abschnittes des Kolons zwischen Caecum und Rektum, ohne Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltraktes, L3: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums und der Befall eines zusätzlichen Abschnittes zwischen Colon ascendens und Rektum, L4: Befall eines Abschnittes proximal des terminalen Ileums, ungeachtet eines zusätzlichen Befalls von terminalem Ileum oder Kolon. E1: Befall limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs, E2: Befall distal der linken Flexur, E3: Ausdehnung über die linke Flexur hinaus.

*Mehrfachnennungen möglich.

3.8 Intestinale Komplikationen

Die Patienten mit Diagnose eines MC zeigten im Verlauf deutlich mehr Intestinale Komplikationen, als die Patienten mit Diagnose einer CU. So litten insgesamt 194 Patienten mit MC (62,6 % des MC-Kollektivs) und 24 Patienten mit CU (12,0 % des CU-Kollektivs) an einer oder mehreren Intestinalen Komplikationen. Im Folgenden sei hierzu auf Tabelle 3.5 verwiesen.

Die häufigste Intestinale Komplikation war bei 127 MC-Patienten (65,5 % der MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 41,0 % des MC-Kollektivs) die Striktur/Stenose. 95 Patienten mit MC (49,0 % der MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 30,7 % des MC-Kollektivs) entwickelten Fisteln und 51 (26,3 % der MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 16,5 % des MC-Kollektivs) einen Abszess. Ausschließlich 13 MC-Patienten (6,7 % der MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 4,2 % des MC-Kollektivs) wiesen im Verlauf eine Perforation, 11 MC-Patienten (5,7 % der MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 3,6 % des MC-Kollektivs) eine Fissur auf.

Bei 10 CU-Patienten (41,7 % der CU-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 5,0 % des CU-Kollektivs) war die häufigste Intestinale Komplikation die Striktur/Stenose, gefolgt von Fisteln bei 8 CU-Patienten (33,3 % der CU-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 4,0 % des CU-Kollektivs). 5 Patienten mit CU (20,8 % der CU-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 2,5 % des CU-Kollektivs) zeigten einen Abszess im Verlauf. 2 CU-Patienten (8,3 % der CU-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 1,0 % des CU-Kollektivs) entwickelten eine Fissur und ausschließlich ein Patient (4,2 % der CU-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, 0,5 % des CU-Kollektivs) erlitt eine Perforation.

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich ein höherer Anteil des weiblichen Geschlechts bei MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, während sich bei der CU eine Mehrheit an männlichen Patienten mit Intestinalen Komplikationen erkennen ließ.

Tabelle 3.5: Intestinale Komplikationen pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 218$).¹⁰

	Morbus Crohn ($n = 194$)	Colitis ulcerosa ($n = 24$)
Strikturen/Stenosen	127 (65,5%)*	10 (41,7%)*
Fisteln	95 (49,0%)*	8 (33,3%)*
Fissuren	11 (5,7%)*	2 (8,3%)*
Abszesse	51 (26,3%)*	5 (20,8%)*
Perforationen	13 (6,7%)*	1 (4,2%)*
Männlich	68 (35,1%)	16 (66,7%)
Weiblich	126 (65,0%)	8 (33,3%)

3.9 Operationen

181 MC-Patienten (58,4% des MC-Kollektivs) und 20 CU-Patienten (10,0% des CU-Kollektivs) bedurften im Verlauf ihrer Erkrankung einer chirurgischen Therapie. Die im Folgenden herausgearbeiteten Ergebnisse hinsichtlich dieser Patienten sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Betrachtet man die Anzahl an chirurgischen Interventionen, die im Verlauf der Erkrankung pro Patient vorgenommen wurden, lassen sich Unterschiede zwischen MC und CU erkennen. Während 65,0% der operierten CU-Patienten lediglich einer chirurgischen Therapie im Verlauf ihrer Erkrankung bedurften, waren es beim MC 46,4% der Patienten. Folglich mussten 53,6% der MC-Patienten mehrfach chirurgisch versorgt werden, wohingegen ausschließlich 35,0% der CU-Patienten mehrfach einer chirurgischen Therapie bedurften.

Bei 159 Patienten mit MC (87,9% der operierten MC-Patienten, 51,3% des MC-Kollektivs) wurde im Verlauf ihrer Erkrankung ein Darmabschnitt reseziert. 16 Patienten

¹⁰Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten.

*Mehrfachnennungen möglich.

ten (80,0 % der operierten CU-Patienten, 8,0 % des CU-Kollektivs) wurden im Krankheitsverlauf kolektomiert, dabei wurde zwischen einer totalen, subtotalen Kolektomie und Proktokolektomie nicht unterschieden. Die restlichen 22 MC-Patienten (12,2 % der operierten MC-Patienten, 7,1 % des MC-Kollektivs) und 4 CU-Patienten (20,0 % der operierten CU-Patienten, 2,0 % des CU-Kollektivs) bedurften aufgrund von Intestinalen Komplikationen einer Chirurgischen Intervention.

Tabelle 3.6: Operationen pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 201$).¹¹

	Morbus Crohn ($n = 181$)	Colitis ulcerosa ($n = 20$)
1 Operation	84 (46,4 %)	13 (65,0 %)
> 1 Operation	97 (53,6 %)	7 (35,0 %)
Resektion/Kolektomie	159 (87,9 %)	16 (80,0 %)
Operation aufgrund Intestinaler Komplikationen	22 (12,2 %)	4 (20,0 %)
L1	95 (52,5 %)	
L2	21 (11,6 %)	
L3	31 (17,1 %)	
L4	25 (13,8 %)	
E1		1 (5,0 %)
E2		3 (15,0 %)
E3		16 (80,0 %)
Raucher	55 (30,4 %)	4 (20,0 %)
Nichtraucher	29 (16,0 %)	5 (25,0 %)

Die Betrachtung des Zeitraumes zwischen Erstdiagnose und erster Operation im Krankheitsverlauf unterschied sich zwischen den beiden Krankheitsentitäten. So ergab sich

¹¹Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten. L1: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums, L2: Befall eines Abschnittes des Kolons zwischen Caecum und Rektum, ohne Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltraktes, L3: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums und der Befall eines zusätzlichen Abschnittes zwischen Colon ascendens und Rektum, L4: Befall eines Abschnittes proximal des terminalen Ileums, ungeachtet eines zusätzlichen Befalls von terminalem Ileum oder Kolon. E1: Befall limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs, E2: Befall distal der linken Flexur, E3: Ausdehnung über die linke Flexur hinaus.

ein Median von 3,0 Jahren zwischen Erstdiagnose und der ersten Chirurgischen Intervention bei Patienten mit MC und ein Median von 9,5 Jahren bei Patienten mit CU. Während 38,7 % der Patienten mit MC innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose einer Chirurgischen Intervention bedurften, waren es lediglich 10,0 % der Patienten mit CU.

Zusätzlich wurde der Frage nachgegangen, ob die Patienten mit einer Chirurgischen Intervention im Verlauf Auffälligkeiten bezüglich ihrer Krankheitslokalisation aufwiesen. So zeigten 52,5 % der MC-Patienten mit einer Chirurgischen Intervention den Befall L1 gemäß Wien-Klassifikation. Den Befall L2 (11,6 %), den Befall L3 (17,1 %) und den Befall L4 (13,8 %) wiesen die MC-Patienten mit stattgehabter Chirurgischer Intervention in etwa gleichhäufig auf. Da die Krankheitslokalisation L1 das Befallsmuster des MC im gesamten Patientenkollektiv dominiert und somit die oben genannten Häufigkeiten beeinflusst, wurde zusätzlich der Anteil an Patienten mit einer Chirurgischen Intervention im Verlauf innerhalb der einzelnen Befallsklassen L1 – L4 bestimmt. So bedurften 69,9 % der Patienten mit Befall L1 einer Chirurgischen Therapie, während die Anteile bei L2: 36,8 %, bei L3: 50,8 % und bei L4: 61,0 % im Vergleich niedriger lagen.

Hinsichtlich des Befallsmusters bei Patienten mit CU und Chirurgischer Intervention fällt auf, dass 80,0 % der operierten CU-Patienten den Befall E3 gemäß Montreal-Klassifikation aufwiesen. Den Befall E2 zeigten 15,0 % und den Befall E1 lediglich 5,0 % der CU-Patienten mit einer Chirurgischen Intervention im Verlauf. Hier wurde, wie im Absatz zuvor bereits beschrieben, zusätzlich der Anteil an Patienten mit Chirurgischer Intervention im Verlauf innerhalb der einzelnen Befallsklassen E1 – E3 ermittelt. Befallsklasse E3 zeigte einen Anteil an Patienten mit Operation von 15,1 %, während ausschließlich 4,7 % der Patienten mit Befall E2 und 4,4 % der Patienten mit Befall E1 einer Chirurgischen Therapie bedurften.

Bezüglich des Raucherstatus bei Patienten mit einer Chirurgischen Intervention im Verlauf ergab sich ein Anteil von 30,4 % an Rauchern unter den operierten MC-Patienten.

Im Vergleich dazu, fand sich unter den operierten CU-Patienten ausschließlich ein Anteil von 20,0 % an Rauchern. Es zeigte sich bei den operierten MC-Patienten ein geringerer Anteil an Nichtrauchern (16,0 %), als bei den operierten CU-Patienten (25,0 %). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich unter den Patienten mit MC und einer Chirurgischen Intervention mehr Raucher als Nichtraucher und unter den Patienten mit CU und einer Chirurgischen Intervention etwa gleich viele Raucher und Nichtraucher befanden.

3.10 Schwangerschaft

30 Patientinnen (10,5 % der Patientinnen des Crohn-/Colitis-Kollektivs) trugen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Schwangerschaft aus, 24 dieser Patientinnen litten an einem MC und 6 dieser Patientinnen an einer CU.

19 Patientinnen (63,3 % der Schwangeren) erhielten während der gesamten Schwangerschaft keine Medikamente. Lediglich 11 Schwangere (36,7 % der Schwangeren) nahmen Medikamente ein, wovon zu 50,0 % das Medikament Prednisolon verordnet wurde. Als weitere Medikamente wurden Azathioprin (25,0 % der Verordnungen), Biologika (16,7 % der Verordnungen) und Mesalazin (8,3 % der Verordnungen) gegeben.

Ausschließlich 5 schwangere Patientinnen (16,7 % der Schwangeren) erlitten während der Schwangerschaft oder unmittelbar post partum ein Rezidiv im Rahmen ihrer CED. Bemerkenswert ist, dass alle Schwangeren mit einem Rezidiv an einem MC erkrankt waren. 25 schwangere Patientinnen (83,3 % der Schwangeren) haben die Schwangerschaft ohne Rezidiv überstanden.

3.11 Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom

Ein nachgewiesenes KRK fand sich bei 8 Patienten (1,6 %) des Crohn-/Colitis-Kollektivs der Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizi-

nischen Klinik Biberach. 3 Patienten mit MC (1,0 %) und 5 Patienten mit einer CU (2,5 %) entwickelten im Krankheitsverlauf ein Kolitis-assoziiertes KRK. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung innerhalb der 8 Patienten mit einem KRK überwog das männliche Geschlecht mit 62,5 % (5 von 8 Patienten mit KRK). Vergleiche im Folgenden Tabelle 3.7.

Tabelle 3.7: Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom pro Krankheitsentität, nicht-universitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015 ($n = 8$).¹²

	Morbus Crohn ($n = 3$)	Colitis ulcerosa ($n = 5$)
Männlich	2 (66,7 %)	3 (60,0 %)
Weiblich	1 (33,3 %)	2 (40,0 %)
L1	2 (66,7 %)	
L2	1 (33,3 %)	
L3	-	
L4	-	
E1		-
E2		3 (60,0 %)
E3		2 (40,0 %)
Positive Familienanamnese CED	-	-
Raucher	-	1 (12,5 %)
Nichtraucher	2 (66,7 %)	1 (20,0 %)
Assoziation mit PSC	-	1 (20,0 %)
Alter bei Erstdiagnose < 15 Jahre	-	-

Unter den Patienten mit einem nachgewiesenen KRK fand sich kein Patient mit ei-

¹²Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten. CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PSC = Primär sklerosierende Cholangitis. L1: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums, L2: Befall eines Abschnittes des Kolons zwischen Caecum und Rektum, ohne Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltraktes, L3: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Befall des Caecums und der Befall eines zusätzlichen Abschnittes zwischen Colon ascendens und Rektum, L4: Befall eines Abschnittes proximal des terminalen Ileums, ungeachtet eines zusätzlichen Befalls von terminalem Ileum oder Kolon. E1: Befall limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs, E2: Befall distal der linken Flexur, E3: Ausdehnung über die linke Flexur hinaus.

nem Alter von unter 15 Jahren bei Erstdiagnose der CED. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug bei Patienten mit KRK 27,5 Jahre. Die Betrachtung auf gezeigte Risikofaktoren ergab, dass 12,5 % (1 von 8 Patienten mit KRK) der Patienten Raucher oder ehemalige Raucher waren. Eine positive Familienanamnese fand sich hingegen bei keinem der untersuchten Patienten.

Bezüglich des Befallsmuster von Patienten mit einem KRK ergab sich das Folgende: Unter den 3 MC-Patienten mit einem KRK wiesen 2 Patienten (66,7 % der MC-Patienten mit KRK) den Befall L1 auf und ein Patient (33,3 % der MC-Patienten mit KRK) zeigte den Befall L2 gemäß Wien-Klassifikation. Unter den 5 CU-Patienten mit einem KRK wiesen 3 Patienten (60,0 % der CU-Patienten mit KRK) den Befall E2 und 2 Patienten (40,0 % der CU-Patienten mit KRK) den Befall E3 gemäß Montreal-Klassifikation auf.

Eine Assoziation mit einer PSC fand sich bei einem Patienten (20,0 % der CU-Patienten mit KRK) mit Diagnose einer CU.

3.12 Medikation

Zunächst sollen die Medikamenteneinnahmen im gesamten Beobachtungszeitraum 2006 bis 2015 für Patienten mit Diagnose eines MC betrachtet werden.

Das Medikament Prednisolon wurde im Zeitraum von 2006 bis 2015 von dem größten Anteil des Patientenkollektivs eingenommen. So erhielten 182 Patienten (58,7 %) im angegebenen Zeitraum das Medikament Prednisolon. Gefolgt von Azathioprin/6-Mercaptopurin, welches bei 138 Patienten (44,5 %), und Budesonid, welches bei 137 Patienten (44,2 %), zum Einsatz kam. Mesalazin wurde bei 103 Patienten (33,2 %) eingesetzt. In der Gruppe der Biologika war Infliximab mit einer Verordnung bei 53 Patienten (17,1 %) das führende Medikament, gefolgt von Adalimumab bei 36 Patienten (11,6 %). Der Einsatz von Vedolizumab bei 2 Patienten (0,7 %) sowie Golimumab bei einem Patienten (0,3 %) zeigten die geringe Verordnungsrate der neueren Biologika

auf. Bei 13 Patienten (4,2 %) wurde mit Methotrexat therapiert. Tacrolimus wurde im angegebenen Zeitraum bei keinem Patienten mit MC verwandt. Hierbei sei nochmals darauf hingewiesen, dass Cyclosporin A bei keinem Patienten des gesamten Patientenkollektivs im angegebenen Zeitraum zum Einsatz kam. Bei 41 Patienten (13,2 %) fand keines der hier aufgeführten Medikamente im entsprechenden Zeitraum Anwendung. Die Ergebnisse hinsichtlich der Medikamenteneinnahme bei MC-Patienten werden im Folgenden zusammenfassend in Tabelle 3.8 dargestellt.

Tabelle 3.8: Medikamenteneinnahmen im Beobachtungszeitraum 2006 bis 2015 pro Krankheitsentität, nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach ($n = 510$).¹³

	Morbus Crohn ($n = 310$)	Colitis ulcerosa ($n = 200$)
Mesalazin	103 (33,2 %)	137 (68,5 %)
Budesonid	137 (44,2 %)	51 (25,5 %)
Prednisolon	182 (58,7 %)	116 (58,0 %)
Azathioprin/6-MP	138 (44,5 %)	78 (39,0 %)
Cyclosporin A	-	-
Tacrolimus	-	2 (1,0 %)
Methotrexat	13 (4,2 %)	4 (2,0 %)
Adalimumab	36 (11,6 %)	21 (10,5 %)
Infliximab	53 (17,1 %)	51 (25,5 %)
Golimumab	1 (0,3 %)	1 (0,5 %)
Vedolizumab	2 (0,7 %)	3 (1,5 %)
Keines dieser Medikamente	41 (13,2 %)	27 (13,5 %)

¹³Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgt auf Grundlage absoluter und relativer Häufigkeiten. Mehrfachnennungen möglich.

Nachfolgend sind die Medikamenteneinnahmen im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2015 für Patienten mit Diagnose einer CU erläutert.

Führendes Medikament bei den Patienten mit Diagnose einer CU war Mesalazin, welches bei 137 Patienten (68,5 %) eingesetzt wurde. Gefolgt wurde das 5-Aminosalicylsäure-Präparat von Prednisolon, das bei 116 Patienten (58,0 %) Anwendung fand. Azathioprin/6-Mercaptopurin kam bei 78 Patienten (39,0 %), Budesonid bei 51 Patienten (25,5 %) zum Einsatz. Ebenfalls 51 Patienten (25,5 %) wurden mit Infliximab und 21 Patienten (10,5 %) mit Adalimumab therapiert. Ausschließlich 4 Patienten (2,0 %) erhielten im betrachteten Zeitraum Methotrexat, 3 Patienten (1,5 %) Vedolizumab, 2 Patienten (1,0 %) Tarolimus und ein Patient (0,5 %) Golimumab. Bei 27 Patienten (13,5 %) fand keines der hier aufgeführten Medikamente im entsprechenden Zeitraum Anwendung. Die Ergebnisse bezüglich der Medikamenteneinnahme bei CU-Patienten sind ebenfalls in Tabelle 3.8 veranschaulicht.

Betrachtet man nun den prozentualen Anteil an Patienten mit Immunsuppressiver Therapie pro Jahr, gemessen am Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie im jeweiligen Jahr, lassen sich unterschiedliche Entwicklungen einzelner Medikamente über die Zeitspanne von 10 Jahren erkennen. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse sei im Folgenden auf die Abbildungen 3.9 und 3.10 verwiesen.

Da sich das Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie pro Jahr veränderte, wurde die jeweilige Anzahl n an Patienten mit medikamentöser Therapie pro Jahr als Referenz verwandt, um eine Vergleichbarkeit der relativen Häufigkeiten über die Jahre zu gewährleisten. Die Referenz n stellt somit in jedem Jahr die tatsächliche Anzahl an Patienten mit medikamentöser Therapie im jeweiligen Jahr dar, woran der entsprechende Anteil der Patienten mit Immunsuppressiver Therapie des betreffenden Jahres bemessen wurde. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass der geringe Referenzwert im Jahr 2006 auf die erst ab Oktober 2006 beginnende Datenerhebung zurückzuführen ist.

Das Medikament Prednisolon wies im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2015 einen

annähernd konstanten Anteil innerhalb der Patienten mit medikamentöser Therapie auf. Bei den Patienten mit MC konnten geringfügige Schwankungen zwischen 34,9 % und 43,1 %, bei den Patienten mit CU zwischen 33,3 % und 52,2 % beobachtet werden. Ähnliches ließ sich bei der Therapie mit Azathioprin erkennen. Während bei Patienten mit CU der Anteil über den gesamten Zeitraum relativ konstant blieb, stellte man bei Patienten mit MC über diesen Zeitraum eine Tendenz zur Abnahme des Anteils am Kollektiv fest. Erfolgte die medikamentöse Therapie in den Jahren 2006 bis 2009 noch bei 45 % bis 52 % der medikamentös therapierten Patienten mit Azathioprin, so sank deren Anteil daraufhin leicht ab und lag in den Jahren 2014 und 2015 lediglich bei knapp über 40,0 %. Die Therapie mit Methotrexat ließ sowohl bei Patienten mit MC, als auch mit CU einen Trend zur Abnahme im Zeitraum von 10 Jahren erkennen. Insgesamt war der Anteil an Patienten mit Einnahme von Methotrexat im Kollektiv der medikamentös therapierten Patienten über die Jahre hinweg sehr gering. Der höchste Anteil innerhalb der medikamentös therapierten MC-Patienten betrug 10,9 % im Jahr 2006, bei CU lag er lediglich bei 5,8 % im Jahr 2008.

Der Anteil an Patienten mit Einnahme der Biologika Infliximab und Adalimumab zeigte im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2015 einen deutlichen Anstieg. Während im Jahr 2006 ausschließlich 1,8 % der medikamentös therapierten MC-Patienten mit Infliximab therapiert wurden, stieg der Anteil an Patienten mit Einnahme von Infliximab bis auf 25,4 % im Jahr 2015 an. Auch bei Patienten mit einer CU war ein Anstieg von 0 % im Jahr 2006 auf 22,5 % im Jahr 2015 zu verzeichnen. Die Medikation mit Adalimumab zeigte im Vergleich zu Infliximab einen geringeren Anstieg auf. Während der Anteil an MC-Patienten mit Einnahme von Adalimumab über den Zeitraum von 10 Jahren auf 18,3 % im Jahr 2015 anstieg, zeigte sich bei CU-Patienten eine Zunahme auf 16,3 %.

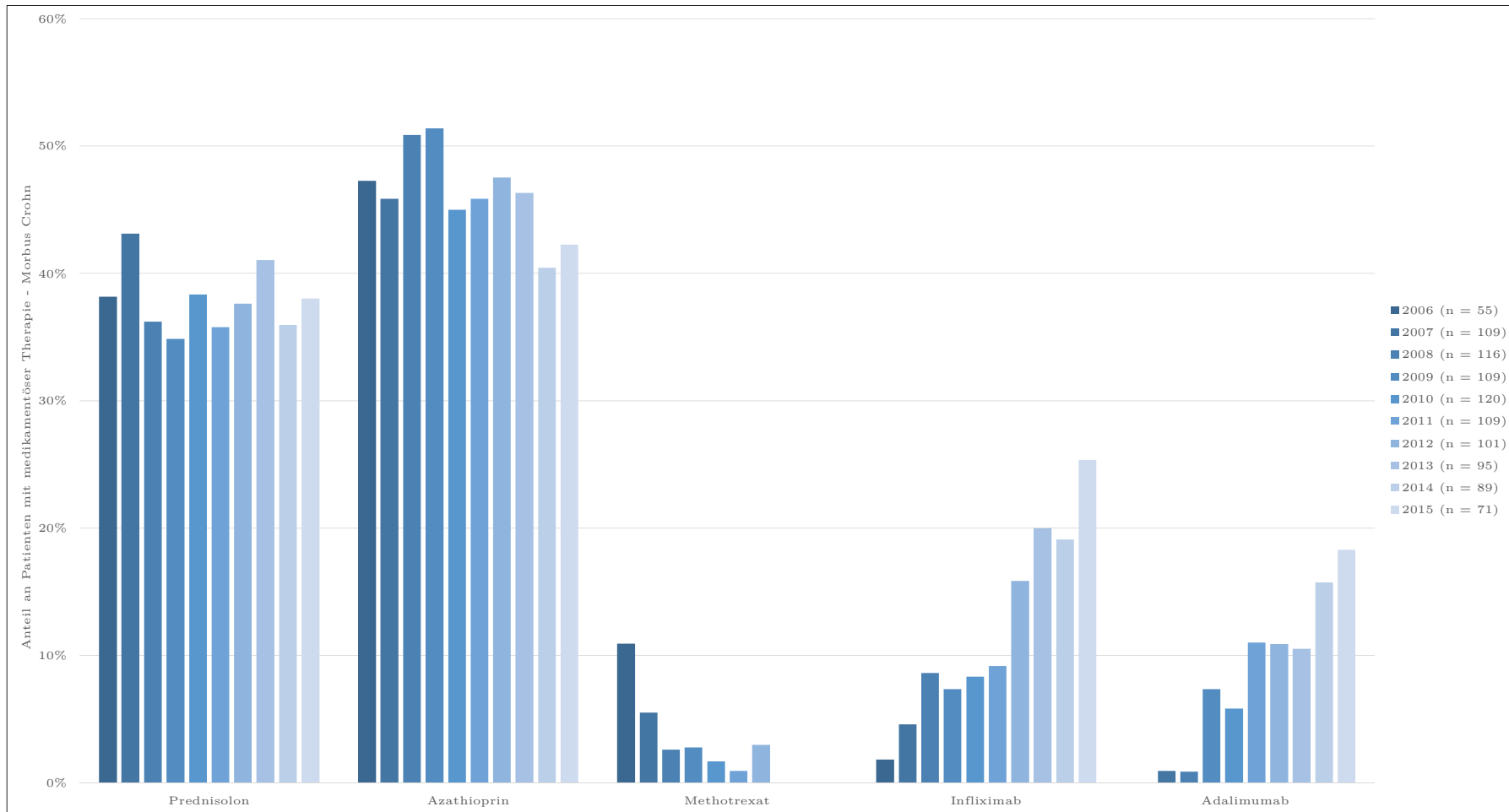


Abbildung 3.9: Anteil an Patienten mit Immunsuppressiver Therapie pro Jahr, Morbus Crohn. Gemessen am Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie im jeweiligen Jahr. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015. Mehrfachnennungen möglich.

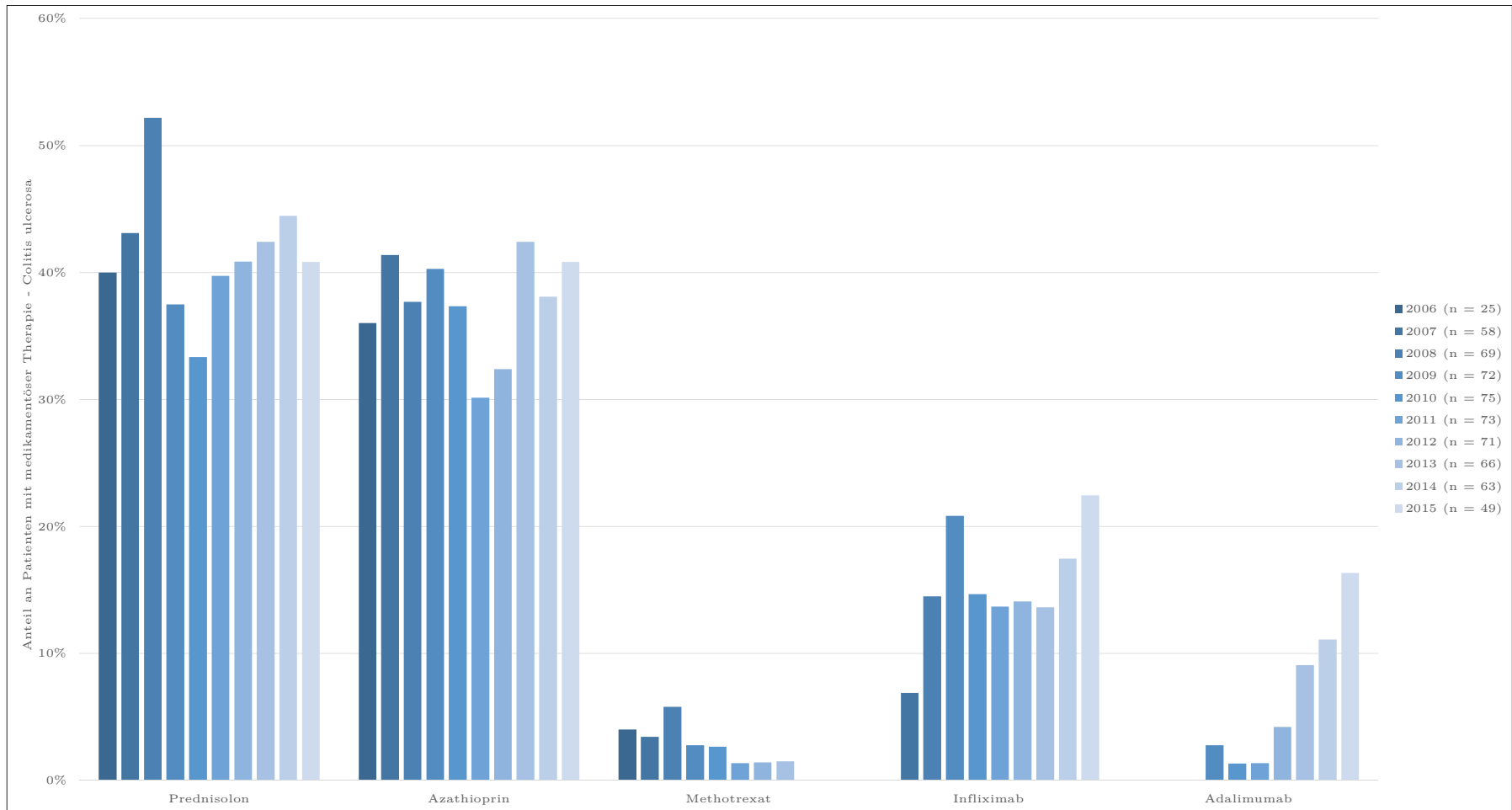


Abbildung 3.10: Anteil an Patienten mit Immunsuppressiver Therapie pro Jahr, Colitis ulcerosa. Gemessen am Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie im jeweiligen Jahr. Nichtuniversitäre Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach von 2006 bis 2015. Mehrfachnennungen möglich.

3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Grundlage des Patientenkollektivs der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach konnten für 516 Patienten mit Diagnose einer CED Ergebnisse gewonnen werden, welche die Gegenüberstellung der beiden Krankheitsentitäten MC und CU ermöglichten. Diese lieferten Erkenntnisse zu deren Epidemiologie, Befallsmuster und Verlaufsformen, hinsichtlich der Risikofaktoren wurde hingegen eine geringe Informationsdichte festgestellt. Auch für die Entwicklung eines KRK und das Austragen einer Schwangerschaft wurden die Ergebnisse durch eine geringe Ausprägung innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs beeinflusst. Weiterhin konnten für die Entwicklung von EIM und Intestinalen Komplikationen im Patientenkollektiv sowie hinsichtlich der Therapie, sowohl medikamentös als auch chirurgisch, umfangreiche Erkenntnisse gewonnen werden.

4 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse des Patientenkollektivs der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach mit der Literatur verglichen und diskutiert.

4.1 Methoden

Vor der Diskussion und Bewertung der erhobenen Ergebnisse wird auf die Methodik der vorliegenden Arbeit eingegangen.

Da es sich um Daten eines spezialisierten Zentrums für CED handelt, liegt ein selektiertes Patientengut aus vergleichsweise schwer betroffenen Patienten vor. Da Patienten mit mildereren Verlaufsformen häufig kein spezialisiertes Zentrum erreichen, spiegelt das vorliegende Patientenkollektiv nicht die Allgemeinheit aller Patienten mit CED wider und führt somit zu einem Selektionsbias.

Die Erhebung der Daten, auf deren Grundlage die vorliegende Analyse des Patientenkollektivs der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach beruht, erfolgte auf retrospektiver Basis. Aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus kann daher für einzelne Merkmale ein geringer Informationsgehalt innerhalb des Patientenkollektivs vorliegen, was eine Analyse der Ergebnisse und Einordnung in die vorliegende Literatur erschwert.

4.2 Diagnosen und Geschlechterverteilung

Das Patientengut der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach bestand aus 310 Patienten mit

MC (60,1 %), 200 Patienten mit CU (38,8 %) und 6 Patienten (1,2 %) mit CI. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in der Literatur, wo Ott et al. von 58,7 % an Patienten mit MC, 36,7 % an Patienten mit CU und von 4,6 % an Patienten mit CI in der Region Oberpfalz, Bayern berichten [100]. Auch Daiss et al. können eine Mehrzahl an Patienten mit einem MC im Vergleich zu Patienten mit einer CU in den Jahren 1970 – 1984 im Kreis Tübingen beobachten [34].

Europaweite Studien, unter anderem die ECCO-EpiCom-Studie von 2011 [131], beschreiben hingegen eine Dominanz der CU im Vergleich zum MC und einen Anteil an Patienten mit einer CI von bis zu 11 %, der deutlich den in dieser Studie gezeigten Anteil übersteigt [23, 117, 131]. Molodecky et al. zeigen in einem Review bevölkerungsbasierter Studien zum Thema CED aus dem Jahre 2012 deutliche Unterschiede in der Verteilung von MC und CU auf [95]. So reicht die Prävalenz des MC europaweit von 0,6 bis 322 pro 100 000 Einwohner und die Prävalenz der CU europaweit von 4,9 bis 505 pro 100 000 Einwohner. Diese Abweichungen scheinen vor allem auf regionalen und soziokulturellen Unterschieden zu beruhen [95].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung pro Krankheitsentität ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine Mehrheit von 61,0 % an Patienten weiblichen Geschlechts im Vergleich zu 39,0 % an Patienten männlichen Geschlechts mit Diagnose eines MC. Bei der CU hingegen zeigte sich eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung (51,5 % an Patienten männlichen Geschlechts, 48,5 % an Patienten weiblichen Geschlechts). Auch deutsche Studien aus der Region Oberpfalz [100, 101] und dem Ruhrgebiet [50, 127] beobachten die in dieser Studie gezeigte Geschlechterverteilung, während Daiss et al. in der Region Tübingen eine geringfügige Prädominanz von Männern sowohl beim MC, als auch bei der CU aufzeigen [34].

Insgesamt liegen für die Geschlechterverteilung pro Krankheitsentität keine eindeutigen Daten vor. Stange beobachtet einen Zusammenhang zwischen der Geschlechterverteilung und regionalen Inzidenzraten von CED [124]. So sollen in Regionen mit hohen Erkrankungsraten Frauen häufiger an einem MC und Männer etwas häufiger an ei-

ner CU erkranken. In Regionen mit geringeren Erkrankungsraten hingegen scheinen Männer häufiger an einem MC zu erkranken [124]. Da Deutschland zu den Mittel- bis Hochinzidenzländern für CED zählt [95, 124], ist dies ein möglicher Erklärungsansatz. Auch weltweite Studien, wie das Review von Molodecky et al. aus dem Jahre 2012 zeigen, dass der Quotient Frauen zu Männer stark variiert. In unterschiedlichen Studien zur CU lag dieser zwischen 0,51 bis 1,58 sowie zwischen 0,34 bis 1,65 in Studien zum MC [95]. Somit lässt sich übergreifend keine eindeutige Geschlechtsdisposition für die unterschiedlichen Krankheitsentitäten erkennen.

4.3 Altersverteilung bei Erstdiagnose

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose zeigte sowohl beim MC (42,1 %), als auch bei der CU (32,5 %) eine Häufung zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr. Gleiches berichten auch Goebell et al. für die Jahre 1980 – 1984 im Ruhrgebiet [50] sowie das Review von Molodecky et al. [95]. Während Ott et al. eine Häufung von MC und CU in der Altersgruppe von 16 – 25 Jahren in der Region Oberpfalz beobachten [100], beschreiben andere Autoren einen etwas später gelegenen Häufigkeitsgipfel bei Patienten mit CU im Vergleich zu Patienten mit MC [87, 109].

Ein zweiter Häufigkeitsgipfel um die sechste und siebte Lebensdekade, wie beispielsweise Rose et al. 1988 in Cardiff ihn bei MC-Patienten über einen Zeitraum von 50 Jahren beschreiben [110], konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. Die Existenz dieses zweiten Häufigkeitsgipfel bei CED bleibt umstritten. In einigen Studien zum MC wurde davon berichtet [18, 19, 24, 110], dennoch nicht in allen [52, 54, 85, 94]. Für die CU wurde dieser zweite Gipfel nur selten beschrieben [77, 109].

Erwähnenswert ist, dass im beschriebenen Patientengut 9,1 % der Erstdiagnosen nach dem 50. Lebensjahr gestellt wurden (6,6 % bei Patienten mit MC und 12,9 % bei Patienten mit CU). Dieser Wert liegt deutlich unter den von Timmer et al. beschriebenen 14 % in den Jahren 1980 – 1984 sowie 20 % in den Jahren 1991 – 1994 für den MC

[127].

Hinsichtlich des medianen Erkrankungsalters lagen die Werte des vorliegenden Patientenkollektivs mit 24,0 Jahren beim MC und 30,5 Jahren bei der CU deutlich unter dem in der Literatur beschriebenen Alter. Während Timmer et al. zwischen 1980 und 1984 im Ruhrgebiet von einem medianen Erkrankungsalter von 27 Jahren für den MC berichten, liegt dieses zwischen 1991 und 1995 bei 31 Jahren [127]. Ähnliches zeigt sich auch in anderen Studien, in denen das mediane Erkrankungsalter zwischen 26 und 36 Jahren für den MC und zwischen 34 und 40 Jahren für die CU variiert [19, 60, 64, 94, 100, 102, 127, 131].

Der Anteil an Patienten mit einer Diagnosestellung vor dem 18. Lebensjahr betrug im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach 15,5 % für den MC und 8,3 % für die CU. Damit lassen sich mehr MC-Patienten als CU-Patienten mit einer Diagnosestellung vor dem 18. Lebensjahr erkennen, was vergleichbar ist mit den von Petritsch et al. beobachteten 11 % für den MC und 5 % für die CU in Österreich [102].

4.4 Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung

Während Daiss et al. in ihrer Studie von 1970 bis 1984 in der Region Tübingen von einem medianen Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung von 11,2 Monaten beim MC und 7,6 Monaten bei der CU berichten [34], beobachten Ott et al. in der Region Oberpfalz im Studienzeitraum von 2004 bis 2006 einen medianen Zeitraum von lediglich 90 Tagen beim MC und von 60 Tagen bei der CU [100].

Aufgrund der verwandten Datengrundlage, der entsprechende Zeitraum wurde lediglich in Jahren erfasst, konnte dieser Fortschritt in der Diagnostik von CED durch die vorliegende Arbeit nicht verifiziert werden. Die medianen Zeiträume der Studien von

Daiss et al. sowie Ott et al. von unter einem Jahr konnten in soweit bestätigt werden, dass sich für das vorliegende Patientenkollektiv sowohl bei Patienten mit MC, als auch bei Patienten mit CU hinsichtlich des Zeitraumes zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung ein Median von einem Jahr ergab.

Die Diagnosen MC und CU konnten zu 91,0% innerhalb eines Jahres gestellt werden. Dieser Wert liegt unverkennbar über den aus dem Ruhrgebiet in den 1990er Jahren beschriebenen 75% der Diagnosestellungen innerhalb eines Jahres [127]. Auch im internationalen Vergleich, liegt der in dieser Studie ermittelte Wert über den Werten von 83% der Diagnosestellungen innerhalb eines Jahres in den Niederlanden [109] und 79,5% der Diagnosestellungen innerhalb der ersten 2 Jahre in Italien [9]. Hierbei sei nochmals darauf hingewiesen, dass es sich in dieser Studie um eine Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen handelt und sich die Daten bezüglich des Zeitraumes zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung von Einrichtungen der Grundversorgung unterscheiden können.

4.5 Befallsmuster

Das in dieser Studie gezeigte Befallsmuster von Patienten mit MC entspricht im Wesentlichen den Angaben der Literatur. Der Befall des Terminalen Ileums (L1 gemäß Wien-Klassifikation) stellte mit 46,1% das am häufigsten gezeigte Befallsmuster dar, dies ist mit den von Ott et al. erhobenen 35,1% in der Region Oberpfalz im Zeitraum von 2004 bis 2006 [100]¹⁴ vergleichbar. Auch Timmer et al. beobachteten sowohl im Studienzeitraum 1980 bis 1984, als auch 1991 bis 1995 das Terminale Ileum als Ort der häufigsten Krankheitslokalisation im Ruhrgebiet [127]¹⁴. Goebell et al. stellen hingegen im Zeitraum von 1980 bis 1984 ebenfalls im Ruhrgebiet eine deutliche Mehrheit von 58,3%¹⁵ an Patienten mit einem Befall von Terminalem Ileum und Kolon (L3 gemäß Wien-Klassifikation) und einen Anteil von 16,0% an Patienten mit einem alleinigen

¹⁴Daten beziehen sich auf neu diagnostizierte Patienten.

¹⁵Beachte fehlerhafte Prozentangabe Seite 1042 in [50].

Befall des Terminalen Ileums fest [50]¹⁶. Der Befall des Kolons (L2) sowie des Kolons und des Terminalen Ileums (L3) ist in Ott et al. mit 17,9 % (L2) und 32,7 % (L3) angegeben [100]¹⁶ und kann mit den in dieser Studie erhobenen Werten von 19,3 % (L2) und 20,7 % (L3) annähernd verglichen werden. Anzumerken ist, dass die Krankheitslokalisation in Kolon und Terminalem Ileum (L3) in der vorliegenden Studie weniger häufig zu beobachten war, als in anderen deutschen Studien beschrieben [50, 100]¹⁶. Eine Krankheitslokalisation proximal des Terminalen Ileums, ungeachtet eines zusätzlichen Befalls von terminalem Ileum oder Kolon (L4 gemäß Wien-Klassifikation), wurde bei 13,9 % der Patienten des Patientenkollektivs der nichtuniversitären Spezialambulanz beobachtet, was mit den von Ott et al. aus der Region Oberpfalz ermittelten 14,3 % [100]¹⁶ vergleichbar ist.

Stellt man diese Ergebnisse denen der ECCO-EpiCom-Studie von 2011 für Westeuropa gegenüber, lassen sich einige Unterschiede zu den hier aufgeführten Ergebnissen erkennen. Zwar dominiert die Krankheitslokalisation L1 das gezeigte Befallsmuster mit einem Anteil von 27 % und ist somit vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen, unterscheidet sich aber von den Lokalisationen L2 mit 25 %, L3 mit 25 % und L4 mit 23 %¹⁷ nur geringfügig, sodass kein eindeutiges Muster im Befall des MC erkennbar ist [131]¹⁶.

Bezüglich der Krankheitslokalisation der CU dominierte in der vorliegenden Arbeit der Befall E3 und damit die Ausdehnung über die linke Flexur hinaus deutlich mit 54,9 %. Gefolgt wurde dieser vom Befall distal der linken Flexur (E2) mit 33,2 % und dem Befall limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs (E1) mit 11,9 %. In der Literatur lässt sich solch eine Dominanz des Befalls E3 nicht erkennen. Die ECCO-EpiCom-Studie von 2011 [131]¹⁶ und Andere [23, 102]¹⁶ beschreiben hingegen ein nahezu ausgeglichenes Vorkommen der Lokalisationen E2 und E3 mit geringerer Häufigkeit der Lokalisation E1.

¹⁶Daten beziehen sich auf neu diagnostizierte Patienten.

¹⁷Beachte die im Vergleich zur vorliegenden Studie abweichende Aufteilung von L4 in [131]. Der Vergleich erfolgte über die Summe dieser Aufteilungen.

Anzumerken ist die Tatsache, dass in der Literatur zumeist die Krankheitslokalisierung bei Erstdiagnose beschrieben wird, in dieser Studie allerdings das Befallsmuster nach einer gegebenenfalls Jahrzehnte andauernden Krankheitsdauer als Grundlage verwendet wurde. Durch die Beobachtung einiger Autoren, dass vor allem die CU eine Tendenz zur Ausdehnung ihrer Krankheitslokalisierung über die Jahre erkennen lässt [92, 121], ist der höhere Anteil des Befalls E3 im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach für die CU zu erklären. Meucci et al. beschreiben ein Fortschreiten der Erkrankung in 20 % der Fälle nach 5 Jahren und bis zu 54 % der Fälle nach 10 Jahren [92]. Hinsichtlich einer Änderung des Befallsmusters bei Patienten mit MC beschreiben Louis et al. eine relativ konstante Krankheitslokalisierung bei 85 % der Patienten über 10 Jahre [88].

4.6 Verlaufsformen

Die Beobachtung der gezeigten Verlaufsformen 1 bis 4 beim MC stimmen mit den Daten der IBSEN-Studie von Henriksen et al. aus Norwegen überein. So wies die Mehrheit von 44 % der Patienten mit MC in der IBSEN-Studie den Verlauf 1 auf [58], im vorliegenden Patientenkollektiv 41,9 % der Patienten. Verlaufsform 2 wurde in dieser Arbeit bei 8,1 % der Patienten mit MC beobachtet, im Kollektiv von Henriksen et al. lag dieser Anteil bei 3 % der MC-Patienten [58]. Der Anteil an MC-Patienten mit den Verlaufsformen 3 und 4 von 21,0 % und 29,0 % im vorliegenden Patientenkollektiv ist konkordant mit den von Henriksen et al. gezeigten 24 % und 29 % [58].

Auch die gezeigten Verlaufsformen der Patienten mit CU der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen der IBSEN-Studie von Solberg et al. aus Norwegen, lassen dennoch Unterschiede erkennen. Eine deutliche Dominanz der Verlaufsform 1 mit 55 % an Patienten mit CU [121] konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Verlaufsform 1 stellte zwar die am häufigsten beschriebene Verlaufsform dar, zeigten aber lediglich 36,0 % der Patienten. Verlaufsform 3 hingegen wurde in 23,5 % der Fälle beobachtet und damit

deutlich häufiger als die von Solberg et al. beschriebenen 6 % [121]. Der Anteil an Patienten mit Verlaufsformen 2 und 4 unterschied sich von den von Solberg et al. gezeigten Anteilen nur geringfügig [121].

Hierbei sei darauf hingewiesen, dass bei der IBSEN-Studie von 2009 in Norwegen die Patienten eine Verlaufsform, die ihren Krankheitsverlauf im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren beim MC und von 10 Jahren bei der CU beschreibt, selbst auswählen konnten [58, 121]. In der vorliegenden Studie wurde hingegen der Krankheitsverlauf eines Patienten rekonstruiert und einem der beschriebenen Verläufe zugeordnet. Hierbei könnte man vermuten, dass subjektiv von einem schwereren Verlauf ausgegangen wird, als man ihn als Außenstehender im Vergleich zu anderen Patienten einschätzen würde. Dies konnte in der Gegenüberstellung jedoch nicht verifiziert werden, ganz im Gegenteil. Während die Daten bei MC-Patienten eine Übereinstimmung zwischen den vorliegenden und der IBSEN-Studie zeigen, beobachtet man in der vorliegenden Arbeit einen deutlich höheren Anteil an CU-Patienten mit chronisch kontinuierlichen Symptomen im Vergleich zu Solberg et al. [121]. Auch die Tatsache, dass die IBSEN-Studie vor Einführung der Biologika und vor der allgemeinen Verwendung von Immunmodulatoren als Erhaltungstherapie bei der CU initiiert wurde [121], verdeutlicht die Diskrepanz zu den vorliegenden Daten.

Zusammenfassend wiesen Patienten mit CU der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach häufiger chronisch kontinuierliche Verläufe auf, als in der IBSEN-Studie in Norwegen beschrieben. Die chronischen Verlaufsformen 3 und 4 überwogen zudem die milderen Verlaufsformen 1 und 2 sowohl bei der CU, als auch beim MC. So konnte trotz des Einsatzes neuer Therapieoptionen in der vorliegenden Kohorte keine Verbesserung des Krankheitsverlaufes im Vergleich zur IBSEN-Studie beobachtet werden.

4.7 Risikofaktoren

Die Informationsdichte des Merkmals der positiven Familienanamnese ist im vorliegenden Patientenkollektiv sehr gering, für lediglich 47 der 510 Patienten (9,2 %) lagen Informationen explizit vor. Somit konnten bei der Mehrzahl an Patienten keine validen Daten zum entsprechenden Merkmal erhoben werden. Eine positive Familienanamnese bezüglich CED fand sich bei 24 von 47 Patienten mit entsprechender Information (51,1 %). Aufgrund der geringen Informationsdichte innerhalb des Patientenkollektivs wird auf eine Analyse und Einordnung dieses Merkmals verzichtet. Es ist anzunehmen, dass die Informationsgrundlage in hohem Maße durch sich selbst beeinflusst ist und damit stark selektiert vorliegt. Vor allem bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese werden entsprechende Informationen auch in der Patientenakte wiederzufinden sein, wohingegen bei einer nicht vorliegenden positiven Familienanamnese oftmals auf entsprechende Informationen in der Patientenakte verzichtet wird. Dadurch findet die Information einer nicht vorliegenden positiven Familienanamnese im Rahmen eines retrospektiven Studienaufbaus auch keinen Weg in die Datengrundlage. Andere Studien aus Deutschland berichten von einem Anteil an CED-Patienten mit positiver Familienanamnese für CED von 10,5 % [100] und einem Anteil an MC-Patienten mit positiver Familienanamnese von 21,7 % [101].

Von einem vergleichbaren Sachverhalt kann bei der Datengrundlage des Merkmals Raucherstatus ausgegangen werden. Lediglich von 166 der 510 Patienten (32,6 %) des Crohn-/Colitis-Kollektivs der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach lagen entsprechende Informationen bezüglich des Raucherstatus in den Patientenakten explizit vor. Unter diesen Patienten befanden sich 110 Raucher (66,3 %) und 56 Nichtraucher (33,7 %). Hierbei kann ebenfalls von einer in hohem Maße durch sich selbst beeinflussten Datengrundlage ausgegangen werden, die dadurch stark selektiert vorliegt. Die Kausalität folgt dabei analog zum Merkmal der Familienanamnese, die Information des Raucherstatus findet bei Rauchern deutlich häufiger den Weg in die Patientenakte, als bei Nichtrauchern. Es kann somit davon ausgegangen

werden, dass die retrospektive Betrachtung des Patientenkollektivs auf Grundlage von Patientenakten für die Analyse von Risikofaktoren wenig geeignet ist.

Die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für den MC, zeigt Calkins bereits 1989 in einer Metaanalyse auf [25]. Auch Daten einer italienischen Fallkontrollstudie zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Raucher an MC zu erkranken, als für Nichtraucher [29]. Hinsichtlich der CU berichtet Calkins von einem gegenteiligen Effekt und beschreibt das Rauchen als protektiven Faktor [25]. Der Raucherstatus beeinflusst aber nicht nur das Erkrankungsrisiko, sondern auch den Verlauf der Erkrankung. So erkennen Kane et al. [68] und Cosnes et al. [30] ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Verlaufsformen bei rauchenden MC-Patienten. Bei rauchenden Patienten mit CU beobachten Aldhous et al. hingegen mildere Verläufe im Vergleich zu Nichtrauchern [5].

4.8 Extraintestinale Manifestationen

Die Häufigkeit von EIM bei Patienten mit CED wird in der Literatur zwischen 6 % und 46 % angegeben [11, 15, 42, 53, 74, 76, 107, 108, 132]. Diese weite Streuung basiert zum Teil auf Unterschieden im Studiendesign, dem Beobachtungszeitraum und den Einschlusskriterien. So beobachten beispielsweise Bernstein et al. eine Häufigkeit von EIM bei Patienten mit CED in Höhe von 6,2 % [15]. Bei dieser Studie wurden jedoch die Manifestationen Arthralgie und Arthritis außer Acht gelassen, die in einigen Studien eine der am häufigsten gezeigten EIM darstellen [53, 62, 100, 101, 130, 132].

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden EIM bei 19,0 % der MC-Patienten und 20,5 % der CU-Patienten beobachtet. Während Ott et al. in der Region Oberpfalz 2008 von vergleichbaren Werten (26,8 % MC-Patienten, 21,9 % CU-Patienten) [100]¹⁸ berichten, liegen diese im internationalen Vergleich hingegen im unteren Bereich [11, 53, 105, 108, 130, 132]. Dass Patienten mit MC etwas häufiger unter EIM leiden als Patienten mit CU [53, 74, 100, 101, 130, 133], konnte in der vorliegenden Betrachtung

¹⁸Daten beziehen sich auf neu diagnostizierte Patienten.

tung nicht bestätigt werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich, wie auch andere Autoren [11, 74, 76] beobachten, eine geringe Mehrheit an weiblichen Patienten (57,0%), während Ott et al. [101] in der Region Oberpfalz 2014 sowie Vavricka et al. [130] in einer vergleichbaren Studie aus der Schweiz von einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung berichten. Die Betrachtung der Anzahl an EIM pro Patient zeigt im Kollektiv der Schweiz einen höheren Anteil an Patienten mit mehr als einer EIM, als in der vorliegenden Studie beobachtet wurde [130]. Ott et al. berichten im Kollektiv der Oberpfalz im Jahre 2014 von einem Anteil an MC-Patienten mit mehr als einer EIM von 11,2% und liegt damit unter dem hier gezeigten Anteil von 20,3% [101]. In der vorliegenden Arbeit konnte kein CU-Patient mit mehr als einer EIM beobachtet werden, in der Region Oberpfalz beschreiben Ott et al. 2014 hingegen einen Anteil von 6,3% [101]. Von einem höheren Anteil an MC-Patienten mit mehr als einer EIM im Vergleich zu CU-Patienten, berichten auch andere Studien [74, 130].

Arthropathien waren die am häufigsten beschriebenen EIM im vorliegenden Patientenkollektiv, was der Literatur entspricht [62, 100, 101, 130, 132]. So beklagten in der vorliegenden Arbeit sowohl 16,8% der MC-Patienten, als auch 15,5% der CU-Patienten im Krankheitsverlauf eine Arthropathie, dies ist mit den von Ott et al. 2008 in der Region Oberpfalz beschriebenen 20,2% der MC-Patienten und 15,2% der CU-Patienten [100]¹⁹ vergleichbar. In einer Studie derselben Region, berichten Ott et al. 2014 von einem deutlich höheren Anteil an Patienten mit Arthropathien (46,0% bei MC-Patienten, 46,9% bei CU-Patienten) [101]. Auch Rath et al. beschreiben in einem Patientenkollektiv des süddeutschen Raumes eine deutlich höhere Prävalenz von Gelenkmanifestationen in den Jahren 1975 bis 1989 [106]. Die Häufigkeiten von kutanen Manifestationen im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz entsprechen den von Ott et al. 2008 beschriebenen Ergebnissen, während sowohl Ott et al. 2008 und 2014, als auch Rath et al. 1998 von häufiger vorkommenden Entzündlichen Augenveränderungen berichten [100]¹⁹ [101, 106]. Die Beobachtung, dass 4 der 6 Patienten mit MC und Entzündlichen Augenveränderungen zusätzlich an Arthropathien

¹⁹Daten beziehen sich auf neu diagnostizierte Patienten.

thien litten, konnten auch Ott et al. in der Region Oberpfalz 2014 zeigen [101]. Das gleichzeitige Auftreten unterschiedlicher EIM führt Das [36] auf die gemeinsame Pathogenese zurück. Die PSC kam mit 4 CU-Patienten (2,0 %) deutlich häufiger vor, als in den von Ott et al. 2008 und 2014 durchgeführten Studien in der Region Oberpfalz [100]²⁰ [101].

Mehrere Studien können einen Zusammenhang zwischen einer Krankheitslokalisation im Kolon und einem erhöhten Risiko für EIM feststellen [11, 53, 74, 76, 107]. Dieser Ansatz konnte in der vorliegenden Arbeit sowohl für Patienten mit MC, als auch mit CU nicht beobachtet werden.

Den Faktoren Rauchen und positive Familienanamnese bezüglich CED wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von EIM beim MC nachgesagt [76, 130]. Die Analyse der Faktoren Rauchen und positiver Familienanamnese bezüglich des Auftretens von EIM bleibt in dieser Arbeit aus, da aufgrund der geringen Informationsdichte innerhalb des Patientenkollektivs keine wissenschaftlich fundierte Aussage getroffen werden kann.

Die Betrachtung der Prävalenz von EIM bei Patienten mit oder ohne Chirurgischer Intervention im Krankheitsverlauf zeigte Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsentitäten auf. Während sich die Prävalenz von EIM bei MC-Patienten mit oder ohne Chirurgischer Intervention nicht unterschied, wiesen operierte CU-Patienten ein höheres Vorkommen an EIM im Vergleich zu nicht-operierten CU-Patienten auf. Auch Ott et al. beobachten 2014 in der Region Oberpfalz sowohl bei MC-, als auch bei CU-Patienten mit stattgehabter Chirurgischer Intervention ein erhöhtes Risiko für EIM [101], so auch Farmer et al. [42]. Andere Studien [107, 130, 140] hingegen können diese Beobachtungen nicht bestätigen.

Zusammenfassend liegen die in der vorliegenden Studie gezeigten Häufigkeiten von MC- und CU-Patienten mit EIM im internationalen Vergleich im unteren Bereich. Während Ott et al. 2008 von vergleichbaren Werten aus der Region Oberpfalz berichten, liegen diese in derselben Region im Jahre 2014 deutlich höher [100]²⁰ [101]. Die Tatsache,

²⁰Daten beziehen sich auf neu diagnostizierte Patienten.

dass in beiden Beobachtungen ein bevölkerungsbasiertes Studiendesign vorliegt, erhöht die Diskrepanz zu den hier vorliegenden Ergebnissen und erschwert dadurch deren Vergleichbarkeit. Da wie eingangs bereits erwähnt, die Betrachtung von EIM stark abhängig vom Studiendesign, dem Beobachtungszeitraum und den Einschlusskriterien ist. Darüber hinaus kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die retrospektive Datenerhebung einen Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich EIM im Kollektiv der CED-Patienten hat.

4.9 Intestinale Komplikationen

Die Patienten mit Diagnose eines MC zeigten im Verlauf deutlich mehr Intestinale Komplikationen als Patienten mit Diagnose einer CU. So litten insgesamt 194 Patienten mit MC (62,6 %) und 24 Patienten mit CU (12,0 %) an einer oder mehreren Intestinalen Komplikationen. Diese Beobachtung machen auch Rath et al. in ihrem Patientenkollektiv des Süddeutschen Raumes [106].

Die am häufigsten gezeigte Intestinale Komplikation war sowohl bei Patienten mit MC, als auch bei Patienten mit CU die Striktur/Stenose mit einer Häufigkeit von 41,0 % der MC-Patienten und 5,0 % der CU-Patienten. Diese sind mit den von Adler angegebenen Häufigkeiten von 30 - 50 % der Patienten mit MC und von 7 - 11 % der Patienten mit CU vergleichbar [3]. Adler berichtet zudem von einem Auftreten von Fisteln bei bis zu 40 % der Patienten mit MC und bei 3 - 4 % der Patienten mit CU [3], was sich auch in der vorliegenden Beobachtung zeigte (30,7 % der MC-Patienten, 4,0 % der CU-Patienten). Die Betrachtung der anderen Intestinalen Komplikationen wie Fissuren und Abszesse zeigen im Kollektiv von Rath et al. im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit eine etwas höhere Prävalenz sowohl bei MC-, als auch bei CU-Patienten [106]. Zu Perforationen kam es in der vorliegenden Betrachtung bei 4,2 % der MC- und bei 0,5 % der CU-Patienten und somit seltener als andere Autoren berichten [37, 114]. Anzumerken ist, dass die freie Perforation des Kolons im vorliegenden Patientenkollektiv deutlich häufiger bei Patienten mit MC als bei Patienten mit CU auftrat. Dieser Sachverhalt

bestätigt auch Adler [3].

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich ein höherer Anteil des weiblichen Geschlechts bei MC-Patienten mit Intestinalen Komplikationen, während sich bei der CU eine Mehrheit an männlichen Patienten mit Intestinalen Komplikationen erkennen ließ. Zeitz et al. sowie Kruis et al. konnten hingegen bei weiblichen MC-Patienten ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Fisteln beobachten [73, 141]. Vergleichbare Studienergebnisse zur geschlechtlichen Disposition anderer Intestinaler Komplikationen liegen nicht vor.

4.10 Operationen

Im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach bedurften 181 MC-Patienten (58,4 %) und 20 CU-Patienten (10,0 %) im Verlauf ihrer Erkrankung einer Chirurgischen Therapie. Vergleichbare Werte für den MC (56 %) beobachten Munkholm et al. im Studienzeitraum 1962 – 1987 [98]²¹. Ramadas et al. beschreiben im Studienzeitraum 1986 – 2003 einen Anteil an MC-Patienten mit operativer Therapie im Verlauf von 43 % [104] und die IBSEN-Studie aus Norwegen in den 1990er Jahren einen Anteil von lediglich 37,5 % [58]. Diesen Beobachtungen zur Folge, scheint die Operationshäufigkeit bei Patienten mit MC in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen zu sein. Einen solchen Rückgang beschreiben auch Ramadas et al. in Cardiff [104], wohingegen eine Studie aus Deutschland [123] diesen Trend in den Jahren 2000 bis 2012 sowohl für den MC, als auch der CU nicht bestätigen kann. Auch in der vorliegenden Arbeit liegt die Operationshäufigkeit mit 58,4 % der Patienten mit MC im oberen Bereich der mit der Literatur vergleichbaren Ergebnisse.

Betrachtet man die Anzahl an Chirurgischen Interventionen, die im Verlauf der Erkrankung pro Patient vorgenommen wurden, ließen sich im vorliegenden Patientenkollektiv deutlich mehr MC-Patienten als CU-Patienten mit mehr als einer Chirurgischen The-

²¹Ausschließliche Betrachtung von Intestinalen Resektionen.

rapie erkennen. Im Vergleich zur Literatur liegt der Anteil an MC-Patienten mit mehrfacher Chirurgischer Therapie in dieser Betrachtung deutlich über den von Ramadas et al. und Solberg et al. beschriebenen Werten [104, 120]. Vergleichbare Studienergebnisse mit Werten hinsichtlich der Anzahl an Chirurgischen Interventionen bei Patienten mit CU fehlen.

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und erster Operation im Krankheitsverlauf unterscheidet sich deutlich von den in der Literatur angegebenen Werten. So bedurften im Patientenkollektiv von Henriksen et al. 68 % der MC-Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose einer Chirurgischen Therapie [58], während der Anteil der MC-Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv lediglich 38,7 % betrug. Auch die Beobachtungen bezüglich der Colitis ulcerosa von Solberg et al. und Hoie et al. liegen mit einem Anteil von 51 % und 65 % der CU-Patienten mit Chirurgischer Therapie innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose deutlich über den in diesem Kollektiv gezeigten Anteil von 10,0 % [59, 121]²².

Wie von einigen Autoren beschrieben [14, 43, 58, 59, 79, 120, 121], zeigte sich auch im Kollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz ein höherer Anteil an operierten MC-Patienten mit einem Befall L1 gemäß Wien-Klassifikation und ein höherer Anteil an operierten CU-Patienten mit einem Befall E3 gemäß Montreal-Klassifikation.

Aufgrund der geringen Informationsdichte des Merkmals Raucherstatus wird auf eine weitergehende Analyse dessen Auswirkungen innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs hinsichtlich Chirurgischer Therapien verzichtet. Andere Autoren, wie Henriksen et al. [58] und Fraga et al. [44], beobachten bei operierten MC-Patienten keine Unterschiede bezüglich des Raucherstatus. Bei CU-Patienten mit stattgehabter Chirurgischer Therapie stellen Fraga et al. [44] jedoch eine höhere Operationshäufigkeit unter Nichtrauchern und vor allem ehemaligen Rauchern im Vergleich zu Rauchern fest. Hoie et al. [59] können hingegen dem Rauchen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Kolektomiehäufigkeiten bei CU-Patienten nachsagen.

²²Ausschließliche Betrachtung von Kolektomien.

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich zur Literatur im Kollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach eine höhere Anzahl an MC-Patienten mit Chirurgischen Therapien im Verlauf, während die Anzahl an CU-Patienten im unteren Bereich anzusiedeln war. Bemerkenswert ist zudem die im Vergleich zur Literatur hohe Anzahl an MC-Patienten mit mehr als einer Operation im Verlauf und einen späteren Operationszeitpunkt nach Erstdiagnose sowohl bei MC-, als auch bei CU-Patienten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich im Rahmen dieser Arbeit um ein spezialisiertes Zentrum für Patienten mit CED handelt und damit ein Patientengut aus vergleichsweise schwer betroffenen Patienten vorliegt. Darüber hinaus ist auch hierbei auf Unterschiede im Studiendesign, dem Beobachtungszeitraum und den Einschlusskriterien der einzelnen Studien hinzuweisen.

4.11 Schwangerschaft

Da der Zeitpunkt der Erkrankung an CED bei Frauen häufig in ihren reproduktiven Jahren fällt, ist eine genauere Betrachtung des Krankheitsverlaufs und der Therapiemöglichkeit während einer Schwangerschaft erforderlich. Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 30 Patientinnen (10,5% des weiblichen Crohn-/Colitis-Kollektivs) eine Schwangerschaft. 24 dieser Patientinnen litten an einem MC und 6 dieser Patientinnen an einer CU. Während man bei Patientinnen mit einer CU von einer uneingeschränkten Fertilität ausgeht [61, 138], beobachten Mayberry und Weterman sowie Caprilli et al. bei Patientinnen mit MC eine verminderte Fertilität bei aktivem Krankheitsverlauf [27, 91].

Mehrere Studien berichten von einem Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Empfängnis und dem Verlauf der Erkrankung während der Schwangerschaft [22, 27, 70, 99]. So beobachten Abhyankar et al. in ihrer Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für aktive Krankheitsverläufe während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit hoher Aktivität der Erkrankung bei Konzeption [1]. Im Vergleich dazu zeigen Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Empfängnis in einer Remission

befinden, ein geringeres Risiko. Zudem berichten Abhyankar et al. von einem höheren Risiko für aktive Krankheitsverläufe während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit einem MC im Vergleich zu Patientinnen mit einer CU [1]. Dieser Ansatz konnte auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden. 5 Patientinnen (16,7% der Schwangeren) erlitten während der Schwangerschaft oder unmittelbar post partum ein Rezidiv. All diese Patientinnen waren an einem MC erkrankt und 3 der 5 Patientinnen zeigten einen chronisch intermittierenden Verlauf.

Diese Beobachtungen verdeutlichen die Wichtigkeit einer adäquaten Therapie der CED vor und während der Schwangerschaft, um Rezidive und Komplikationen zu vermeiden. Dahingehend wurden im vorliegenden Patientenkollektiv die Patientinnen mit medikamentöser Therapie während der Schwangerschaft erfasst. 19 Patientinnen (63,3% der Schwangeren) erhielten während der gesamten Schwangerschaft keine Medikamente. Lediglich 11 Schwangere (36,7% der Schwangeren) nahmen Medikamente ein, wovon zu 50,0% das Medikament Prednisolon verordnet wurde. Kortikosteroide gelten nach heutiger Kenntnis als unbedenklich in der Therapie der CED und können in der Schwangerschaft eingenommen werden [28, 93, 116]. Als weitere Medikamente wurden Azathioprin (25,0% der Verordnungen), Biologika (16,7% der Verordnungen) und Mesalazin (8,3% der Verordnungen) eingenommen. Auch Azathioprin oder 6-Mercaptopurin findet mittlerweile in der Therapie von Schwangeren Anwendung. So zeigen einige Studien [8, 45] kein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind. Azathioprin ist vor allem zur Kontrolle der Entzündungsaktivität bedeutsam, um Rezidive und Komplikationen zu vermeiden und eine Remission während der Schwangerschaft zu erreichen [8, 45]. Hinsichtlich der Therapie mit Biologika berichten Mahadevan et al. von einem geringen Risiko für das ungeborene Kind während der ersten beiden Trimester der Schwangerschaft [89, 90]. Auch die Therapie mit 5-ASA-Präparaten während der Schwangerschaft kann als gesichert angenommen werden [39].

Generell sollten Patientinnen mit Kinderwunsch eine Schwangerschaft während einer Phase der Remission planen. Ein akuter Krankheitsschub während der Schwangerschaft stellt sowohl für die Mutter, als auch für das ungeborene Kind ein höheres Risiko dar,

als eine adäquate Medikation. Daher ist es sinnvoll, die Patienten und deren Angehörige über die therapeutischen Optionen vor und während einer Schwangerschaft aufzuklären und die Entscheidung eines Therapieabbruchs gewissenhaft abzuwägen.

4.12 Kolitis-assoziiertes Kolorektales Karzinom

In einer retrospektiven Studie aus Ungarn berichten Lakatos et al. von einem Anteil an CU-Patienten mit einem KRK im Krankheitsverlauf von 1,8 % [75]. Ein Patientenkollektiv aus Minnesota weist im Zeitraum von 1940 bis 2001 einen Anteil an Patienten mit KRK von 1,7 % auf [63]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach mit einem Anteil von 1,6 %. In Dänemark liegt der Anteil an Patienten mit einem Kolitis-assoziierten KRK in drei bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien bei 0,9 % und damit niedriger als in der vorliegenden Arbeit [64].

Hinsichtlich der Risikofaktoren für ein KRK bei Patienten mit einer CED konnten im vorliegenden Patientenkollektiv unterschiedliche Beobachtungen gemacht werden. Das männliche Geschlecht überwog mit 62,5 % das Kollektiv der Patienten mit KRK. Auch andere Autoren beobachten ein erhöhtes Vorkommen von KRK beim männlichen Geschlecht [7, 63, 65]. Ein Alter von unter 15 Jahren bei Erstdiagnose der CED als Risikofaktor für ein KRK, wie Ekblom et al. [41] beschreiben, konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden.

Die Betrachtung der Risikofaktoren Rauchen und positive Familienanamnese ergab, dass 12,5 % der Patienten Raucher oder ehemalige Raucher waren. Eine positive Familienanamnese fand sich hingegen bei keinem der untersuchten Patienten. Aufgrund der geringen Informationsdichte der beiden Merkmale wird auf eine Analyse dieser Ergebnisse verzichtet.

Neben den genannten Risikofaktoren wird auch der Krankheitsausdehnung ein maßgebliches Risiko für ein KRK zugeschrieben. Ein erhöhtes Risiko haben CU-Patienten

mit einer extensiven Kolitis, einer Ausdehnung der Inflammation über die linke Kolonflexur hinaus [41, 63, 75, 111]. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte ein Befall des gesamten Kolons lediglich bei 2 der 5 CU-Patienten mit KRK beobachtet werden. Auch bei Patienten mit einem MC ist ein erhöhtes Karzinomrisiko bei ausgedehntem Kolonbefall anzunehmen [26, 47]. In der vorliegenden Beobachtung fand sich ausschließlich bei einem Patienten der 3 MC-Patienten mit KRK ein Befall des gesamten Kolons.

Eine Assoziation zwischen KRK und einer PSC bei Patienten mit CED konnten eine Mehrzahl an Studien zeigen [21, 72, 81, 86, 115]. In ihrer Metaanalyse von 2002 berichten Soetikno et al. bei Patienten mit einer CU und PSC von einem 4-fach erhöhten Risiko ein KRK zu entwickeln [119]. Im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach konnte bei einem der 4 CU-Patienten mit PSC ein KRK im Rahmen der CED diagnostiziert werden.

Ein KRK im Krankheitsverlauf zeigte einen mit der Literatur vergleichbaren Anteil an Patienten von 1,6 %. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit KRK konnte keine Analyse hinsichtlich beeinflussender Merkmale erfolgen.

4.13 Medikation

Im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach stellte im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren Prednisolon das am häufigsten verwandte Medikament bei Patienten mit MC dar (58,7 %). Andere Studien beobachten Ähnliches und beschreiben einen Anteil an MC-Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden von bis zu 89 % in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren [32, 58]. Während Henriksen et al. in den 1990er Jahren einen Anteil an Patienten mit Einnahme von Azathioprin von lediglich 22 % beobachten [58], weist das Patientenkollektiv von Cullen et al. Anfang der 2000er einen Anteil von 61 % auf [32]. Dieser Anteil liegt deutlich über dem hier gezeigten Anteil von 44,5 %.

Der Anteil an Patienten mit Einnahme von Methotrexat (4,2 %) stimmt mit den Ergeb-

nissen von Cullen et al. [32] überein. Das Medikament Mesalazin nahmen im Vergleich zur Literatur anteilig weniger Patienten mit MC ein. So reichen die Anteile an Patienten mit Einnahme von Mesalazin in der Literatur von 54 % bis zu 85 % [32, 58], obwohl einige Studien dessen Wirksamkeit bei Patienten mit MC in Frage stellen [4, 55, 112]. In der vorliegenden Studie lag der Anteil lediglich bei 33,2 %. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verwendung von Biologika in der Therapie des MC sind die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtung in Konkordanz mit den Ergebnissen von Cullen et al. [32].

Bei Patienten mit einer CU stellte Mesalazin das am häufigsten eingenommene Medikament im vorliegenden Patientenkollektiv dar (68,5 %). Auch Solberg et al. beobachteten einen mehrheitlichen Anteil an Patienten mit Einnahme von Mesalazin von 80 % [121]. Während Solberg et al. in der IBSEN-Studie von lediglich 41 % der CU-Patienten mit Einnahme von Prednisolon berichten [121], lag der Anteil im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach bei 58,0 %. Diese Werte sind mit dem Anteil der MC-Patienten (58,7 %) mit Einnahme von Prednisolon vergleichbar. Stallmach et al. berichten in einer Studie aus Deutschland von einer Verordnung an Kortikosteroiden bei 66,4 % der Patienten [122]. Eine Einnahme von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin beobachteten Stallmach et al. bei 46,2 % der Patienten [122], dies ist mit dem im vorliegenden Patientenkollektiv gezeigten Anteil von 39,0 % vergleichbar. Solberg et al. berichten hingegen in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren in den 1990er Jahren von einem Anteil von unter 5 % [121]. Dieser geringe Anteil von 3 % beruht auf dem frühen Zeitpunkt dieser Studie, da sich Immomodulatoren erst später in der Erhaltungstherapie von Patienten mit CU etablierten [121].

Die Verordnung von Biologika zeigte in der vorliegenden Studie einen höheren Anteil an Patienten als in der Studie von Stallmach et al. [122]. Während Stallmach et al. beispielsweise eine Einnahme von Infliximab bei 13,7 % der Patienten beobachteten [122], lag der Anteil im vorliegenden Patientenkollektiv bei 25,5 %. Dieser Unterschied könnte zum einen im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren bei Stallmach et al. begrün-

det liegen [122], während die Patienten im vorliegenden Kollektiv mehr als 5 Jahre nachverfolgt wurden. Zum anderen liegt der Beobachtungszeitraum von Stallmach et al. zwischen 2003 und 2008 [122] und damit früher als die vorliegende Beobachtung. Während Anti-TNF- α -Antikörper in der Europäischen Union bereits 1999 für Patienten mit MC zugelassen wurden, haben sich die Biologika in der Therapie der CU erst 2005 etabliert [123]. Dieser Ansatz trägt sicherlich zur beobachteten Divergenz bei.

Vergleicht man den prozentualen Anteil an Patienten mit Immunsuppressiver Therapie pro Jahr, gemessen am Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie im jeweiligen Jahr, mit der Literatur, lassen sich bei einzelnen Medikamenten annähernd dieselben Entwicklungen über die Zeitspanne von 10 Jahren erkennen.

Das Medikament Prednisolon wies im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2015 einen annähernd konstanten Anteil innerhalb der CED-Patienten mit medikamentöser Therapie auf. Jess et al. hingegen beschreiben in ihrer Studie aus Dänemark eine Abnahme der Patienten mit Einnahme von systemischen Steroiden sowohl bei Patienten mit MC, als auch mit CU in Kohorte 2 (1991 – 1993) verglichen mit Kohorte 3 (2003 – 2004) [64]. Bei der Betrachtung der Anteile an Patienten mit Einnahme von Azathioprin im Verlauf der Jahre ergeben sich Unterschiede zu den von Stallmach et al. beschriebenen Anteilen [123]. Der Anteil an CU-Patienten mit Azathioprin steigt im Kollektiv von Stallmach et al. in den Jahren 2009 bis 2013 leicht an [123], während im vorliegenden CU-Kollektiv annähernd dieselben Häufigkeiten erkennbar waren. Bei Patienten mit MC und einer Therapie mit Azathioprin zeigte sich im Vergleich zu den Daten von Stallmach et al. [123] im vorliegenden Patientenkollektiv eine Abnahme des Anteils am Kollektiv der Patienten mit medikamentöser Therapie über die Jahre. Stallmach et al. beobachten hingegen im Beobachtungszeitraum von 2009 bis 2013 nahezu dieselben Anteile [123]. Die Angaben des Medikaments Methotrexat sind mit den von Stallmach et al. erhobenen Daten konkordant und zeigten im Verlauf der Jahre eine Abnahme [123]. Der Anteil an Patienten mit Einnahme von Infliximab und Adalimumab stieg im beobachteten Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2015 kontinuierlich an, was sich auch im Kollektiv von Stallmach et al. sowohl für Patienten mit MC als auch mit CU

erkennen lässt [123].

Zusammenfassend zeigen sich in der medikamentösen Therapie von MC und CU im Patientenkollektiv der nichtuniversitären Spezialambulanz der Medizinischen Klinik Biberach im Vergleich zur Literatur annähernd dieselben Tendenzen. Während sich bei der Therapie mit den herkömmlichen Immunsuppressiva nahezu dieselben Einnahmehäufigkeiten mit Tendenz einer Abnahme erkennen ließen, zeigten Biologika einen deutlichen Anstieg der Einnahmehäufigkeiten im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren auf. Unterschiede sind vermutlich durch verschiedene Beobachtungszeiträume und Studien die im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit weiter in den Jahren zurückliegen bedingt. Da sich in den letzten Jahrzehnten die Therapie von CED grundlegend verändert hat, sind Vergleiche nur bedingt möglich.

4.14 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der hier vorliegenden retrospektiven Analyse des Patientenkollektivs der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach wurden mit der Literatur in Vergleich gesetzt.

Zu einem wesentlichen Teil kann man die hier gezeigten Ergebnisse in der Literatur wiederfinden. Bei mehreren Fragestellungen fällt ein Vergleich jedoch schwer, da die Ergebnisse durch Unterschiede im Studiendesign, dem Beobachtungszeitraum und den Einschlusskriterien beeinflusst werden. Zudem wird davon ausgegangen, dass auch regionale und soziokulturelle Unterschiede eine Rolle in der Erkrankung von CED spielen und dadurch die Vergleichbarkeit mit internationalen Studien erschwert wird. Um einen umfassenderen Einblick in die beiden Krankheitsentitäten und den Krankheitsverlauf der CED zu ermöglichen, wird es auch in Zukunft notwendig sein, Untersuchungen zu betreiben und Studien zu initiieren. Vor allem in Hinblick auf die in diesem Patientenkollektiv gezeigte Häufung von chronischen Verlaufsformen der CED wird diese Notwendigkeit sichtbar, um den Einfluss moderner Therapieoptionen auf den Krank-

heitsverlauf, die Komplikationen und die Operationshäufigkeiten von CED-Patienten zu evaluieren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden rückblickend für den Zeitraum zwischen Oktober 2006 und Dezember 2015 Datensätze von 516 Patienten der nichtuniversitären Spezialambulanz für Chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik Biberach mit einer Chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) analysiert.

Patienten mit Morbus Crohn (MC) dominierten im Vergleich zu Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) das betrachtete Patientenkollektiv. Während sich eine Mehrzahl an Patienten weiblichen Geschlechts unter den MC-Patienten fand, zeigte sich bei CU-Patienten eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung. Die Altersverteilung bei Erstdiagnose wies bei beiden Krankheitsentitäten eine Häufung zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr auf. Das mediane Erkrankungsalter lag bei Patienten mit MC bei 24,0, bei Patienten mit CU bei 30,5 Jahren. Bei 91 % der Patienten der nichtuniversitären Spezialambulanz konnte die Diagnose einer CED innerhalb eines Jahres gestellt werden. Die Betrachtung des gezeigten Befallsmuster im Gastrointestinaltrakt zeigte eine Häufung des Befalls L1 nach Wien-Klassifikation bei MC-Patienten und E3 nach Montreal-Klassifikation bei CU-Patienten. Chronische Verlaufsformen überwogen das Kollektiv der CED-Patienten. Die gezeigten Häufigkeiten von Patienten mit Extraintestinalen Manifestationen (EIM) liegen im Vergleich zur Literatur im unteren Bereich. Eine Dominanz von MC-Patienten mit EIM konnte im Vergleich zu CU-Patienten nicht beobachtet werden. Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich eine geringe Mehrheit an weiblichen Patienten. Arthropathien waren entsprechend der Literatur die am häufigsten beschriebenen EIM. Dem Befall des Kolons konnte bezüglich des Auftretens von EIM kein erhöhtes Risiko zugeschrieben werden. Intestinale Komplikationen fanden sich im Krankheitsverlauf häufiger bei MC-Patienten. Die am häufigsten gezeigte Intestinale Komplikation war bei beiden Krankheitsentitäten die Striktur/Stenose. Einen höheren Anteil an MC-Patienten weiblichen Geschlechts konnte beobachtet werden, während sich bei der CU keine Dominanz eines Geschlechts erkennen ließ. MC-Patienten wiesen

deutlich höhere Operationshäufigkeiten auf, als Patienten mit CU. Bemerkenswert ist im Vergleich zur Literatur die hohe Anzahl an MC-Patienten mit mehr als einer Operation im Verlauf und einen späteren Operationszeitpunkt nach Erstdiagnose sowohl bei MC-, als auch bei CU-Patienten. Hinsichtlich der Krankheitslokalisation von Patienten mit Chirurgischer Intervention konnte die in der Literatur beschriebene Dominanz des Befalls L1 beim MC und E3 bei der CU bestätigt werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 30 Patientinnen eine Schwangerschaft. Rezidive während der Schwangerschaft oder unmittelbar post partum zeigten ausschließlich MC-Patientinnen mit vorwiegend chronischen Verlaufsformen seitens der CED. Lediglich 11 Schwangere nahmen Medikamente während der Schwangerschaft ein. Am häufigsten wurde das Medikament Prednisolon eingenommen. Ein Kolorektales Karzinom (KRK) im Krankheitsverlauf zeigte einen mit der Literatur vergleichbarer Anteil an Patienten von 1,6%. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit KRK konnte keine Analyse hinsichtlich beeinflussender Merkmale erfolgen. Die Medikation von Patienten des vorliegenden Kollektivs wies im Vergleich zur Literatur ähnliche Tendenzen auf. Während sich bei der Therapie mit den herkömmlichen Immunsuppressiva annähernd dieselben Einnahmehäufigkeiten mit Tendenz einer Abnahme erkennen ließen, zeigten Biologika einen deutlichen Anstieg der Einnahmehäufigkeiten im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren auf.

Schlussfolgernd wies das vorliegende Patientengut trotz des enormen Fortschritts der therapeutischen Optionen von CED in den vergangenen Jahrzehnten einen hohen Anteil an Patienten mit chronisch aktiven Krankheitsverläufen und Chirurgischen Interventionen auf. Die erhobenen Daten verdeutlichen die Notwendigkeit einer intensivierten Therapie aktiver Krankheitsverläufe und einer verbesserten Koordination unterschiedlicher Fachbereiche, um Betroffenen das Leben mit der Erkrankung zu erleichtern.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abhyankar A., Ham M. und Moss A. C.: Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 38, S. 460–466. (2013)
- [2] Adler G., Beckh K., Böhm B. O., Brambs H. J., von Herbay A. und Starlinger M.: Extraintestinale Manifestationen und Begleiterkrankungen entzündlicher Darmerkrankungen. In: *Morbus Crohn - Colitis ulcerosa*. Hrsg. von G. Adler. 2. Aufl. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, S. 57–84. (1996a)
- [3] Adler G., Beckh K., Böhm B. O., Brambs H. J., von Herbay A. und Starlinger M.: Intestinale Komplikationen. In: *Morbus Crohn - Colitis ulcerosa*. Hrsg. von G. Adler. 2. Aufl. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, S. 90–99. (1996b)
- [4] Akobeng A. K., Zhang D., Gordon M. und MacDonald J. K.: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Syst Rev* 9, S. 1–18. (2016)
- [5] Aldhous M. C., Drummond H. E., Anderson N., Baneshi M. R., Smith L. A., Arnott I. D. R. und Satsangi J.: Smoking Habit and Load Influence Age at Diagnosis and Disease Extent in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 102, S. 589–597. (2007)
- [6] Allchin W. H.: A Discussion on "Ulcerative Colitis": Introductory Address. *Proc R Soc Med* 2, S. 59–75. (1909)
- [7] Allgayer H., Holtmeier W. und Dietrich C. F.: Morbus Crohn und Malignomrisiko: Häufigkeit, klinische Charakteristika und mögliche Präventionsstrategien. *Med Klin (Munich)* 102, S. 727–733. (2007)
- [8] Alstead E. M., Ritchie J. K., Lennard-Jones J. E., Farthing M. J. G. und Clark M. L.: Safety of Azathioprine in Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 99, S. 443–446. (1990)
- [9] Aratari A., Papi C., Galletti B., Angelucci E., Viscido A., D'Ovidio V., Ciaco A., Abdullahi M. und Caprilli R.: Seasonal variations in onset of symptoms in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 38, S. 319–323. (2006)
- [10] Barga J. A.: Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 3, S. 335–352. (1929)
- [11] Barreiro-de Acosta M., Domínguez-Muñoz J. E., de Vera M. C. N. P., Lozano-Leon A., Lorenzo A. und Pena S.: Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19, S. 73–78. (2007)
- [12] Bean R. H.: The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust* 49, S. 592–593. (1962)
- [13] Bean R. H.: Treatment of ulcerative colitis with antimetabolites. *Br Med J* 1, S. 1081–1084. (1966)

- [14] Bernell O., Lapidus A. und Hellers G.: Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Ann Surg* 231, S. 38–45. (2000)
- [15] Bernstein C. N., Blanchard J. F., Rawsthorne P. und Yu N.: The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 96, S. 1116–1122. (2001)
- [16] Bernstein C. N., Rawsthorne P. und Blanchard J. F.: Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13, S. 759–762. (2007)
- [17] Bitton A., Vutcovici M., Patenaude V., Sewitch M., Suissa S. und Brassard P.: Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Québec: Recent Trends. *Inflamm Bowel Dis* 20, S. 1770–1776. (2014)
- [18] Björnsson S., Johannsson J. H. und Oddsson E.: Inflammatory Bowel Disease in Iceland, 1980-89: A Retrospective Nationwide Epidemiologic Study. *Scand J Gastroenterol* 33, S. 71–77. (1998)
- [19] Björnsson S. und Johannsson J. H.: Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, S. 31–38. (2000)
- [20] Boas I.: Ueber einen Fall von operativ geheilter Colitis ulcerosa. *Dtsch Med Wochenschr* 29, S. 196. [Vortrag]. (1903)
- [21] Brentnall T. A., Haggitt R. C., Rabinovitch P. S., Kimmey M. B., Bronner M. P., Levine D. S., Kowdley K. V., Stevens A. C., Crispin D. A., Emond M. und Rubin C. E.: Risk and Natural History of Colonic Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 110, S. 331–338. (1996)
- [22] Briese V., Müller H. und Berkholtz A.: Pre-conception counseling and pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases - Crohn disease and ulcerative colitis. *Zentralbl Gynakol* 115, S. 1–6. (1993)
- [23] Burisch J.: Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J* 61, S. 1–32. (2014)
- [24] Cachia E., Calleja N., Aakeroy R., Degaetano J. und Vassallo M.: Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Malta Between 1993 and 2005: A Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis* 14, S. 550–553. (2008)
- [25] Calkins B. M.: A Meta-Analysis of the Role of Smoking in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 34, S. 1841–1854. (1989)
- [26] Canavan C., Abrams K. R. und Mayberry J.: Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23, S. 1097–1104. (2006)
- [27] Caprilli R., Gassull M. A., Escher J. C., Moser G., Munkholm P., Forbes A., Hommes D. W., Lochs H., Angelucci E., Cocco A., Vucelic B., Hildebrand H., Kolacek S., Riis L., Lukas M., de Franchis R., Hamilton M., Jantschek G.,

- Michetti P., O'Morain C., Anwar M. M., Freitas J. L., Mouzas I. A., Baert F., Mitchell R., Hawkey C. J. und European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 55 Suppl 1, S. i36–i58. (2006)
- [28] Connell W. R.: Safety of Drug Therapy for Inflammatory Bowel Disease in Pregnant and Nursing Women. *Inflamm Bowel Dis* 2, S. 33–47. (1996)
- [29] Corrao G., Tragnone A., Caprilli R., Trallori G., Papi C., Andreoli A., Di Paolo M., Riegler G., Rigo G. P., Ferrà O., Mansi C., Ingrosso M., Valpiani D. und Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC): Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol* 27, S. 397–404. (1998)
- [30] Cosnes J., Carbonnel F., Carrat F., Beaugerie L., Cattan S. und Gendre J. P.: Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 13, S. 1403–1411. (1999)
- [31] Crohn B. B., Ginzburg L. und Oppenheimer G. D.: Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association* 99, S. 1323–1329. (1932)
- [32] Cullen G., Keegan D., Mulcahy H. E. und O'Donoghue D. P.: A 5-year Prospective Observational Study of the Outcomes of International Treatment Guidelines for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, S. 323–328. (2009)
- [33] D'Souza S., Levy E., Mack D., Israel D., Lambrette P., Ghadirian P., Deslandres C., Morgan K., Seidman E. G. und Amre D. K.: Dietary Patterns and Risk for Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis* 14, S. 367–373. (2008)
- [34] Daiss W., Scheurlen M. und Malchow H.: Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in the County of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol* 24, S. 39–43. (1989)
- [35] Dalziel T.: Chronic interstitial enteritis. *Br Med J* 2, S. 1068–1070. (1913)
- [36] Das K. M.: Relationship of Extraintestinal Involvements in Inflammatory Bowel Disease: New Insights into Autoimmune Pathogenesis. *Dig Dis Sci* 44, S. 1–13. (1999)
- [37] Demling L., Hegemann G., Classen M. und Von der Emde J.: Die Prognose der Colitis ulcerosa. *Dtsch Med Wochenschr* 94, S. 247–253. (1969)
- [38] Desai H. G. und Gupte P. A.: Increasing Incidence of Crohn's disease in India: is it related to improved sanitation? *Indian J Gastroenterol* 24, S. 23–24. (2005)
- [39] Diav-Citrin O., Park Y. H., Veerasuntharam G., Polachek H., Bologna M., Pastuszak A. und Koren G.: The Safety of Mesalamine in Human Pregnancy: A Prospective Controlled Cohort Study. *Gastroenterology* 114, S. 23–28. (1998)
- [40] Dignass A., Preiss J. C., Aust D. E., Autschbach F., Ballauff A., Barretton G., Bokemeyer B., Fichtner-Feigl S., Hagel S., Herrlinger K. R., Jantschek G., Kroesen A., Kruis W., Kucharzik T., Langhorst J., Reinshagen M., Rogler G.,

- Schleiermacher D., Schmidt C., Schreiber S., Schulze H., Stange E., Zeitz M., Hoffmann J. C. und Stallmach A.: Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 49, S. 1276–1341. (2011)
- [41] Ekblom A., Helmick C., Zack M. und Adami H. O.: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A Population-Based Study. *N Engl J Med* 323, S. 1228–1233. (1990)
- [42] Farmer R. G., Whelan G. und Fazio V. W.: Long-Term Follow-up of Patients With Crohn's Disease: Relationship Between the Clinical Pattern and Prognosis. *Gastroenterology* 88, S. 1818–1825. (1985)
- [43] Farmer R. G., Easley K. A. und Rankin G. B.: Clinical Patterns, Natural History, and Progression of Ulcerative Colitis. A Long-Term Follow-Up of 1116 Patients. *Dig Dis Sci* 38, S. 1137–1146. (1993)
- [44] Fraga X. F., Vergara M., Medina C., Casellas F., Bermejo B. und Malagelada J. R.: Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9, S. 683–687. (1997)
- [45] Francella A., Dyan A., Bodian C., Rubin P., Chapman M. und Present D. H.: The Safety of 6-Mercaptopurine for Childbearing Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* 124, S. 9–17. (2003)
- [46] Franklin R. und Taylor S.: Nonspecific granulomatous (regional) esophagitis. *J Thorac Surg* 19, S. 292–297. (1950)
- [47] Friedman S., Rubin P. H., Bodian C., Goldstein E., Harpaz N. und Present D. H.: Screening and Surveillance Colonoscopy in Chronic Crohn's Colitis. *Gastroenterology* 120, S. 820–826. (2001)
- [48] Gasche C., Scholmerich J., Brynskov J., D'Haens G., Hanauer S. B., Irvine J. E., Jewell D. P., Rachmilewitz D., Sachar D. B., Sandborn W. J. und Sutherland L. R.: A Simple Classification of Crohn's Disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 6, S. 8–15. (2000)
- [49] Godet P. G., May G. R. und Sutherland L. R.: Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 37, S. 668–673. (1995)
- [50] Goebell H., Dirks E., Förster S., Strey B. und Quebe-Fehling E.: A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 6, S. 1039–1046. (1994)
- [51] Gottlieb C. und Alpert S.: Regional jejunitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 38, S. 881–883. (1937)
- [52] Gower-Rousseau C., Salomez J. L., Dupas J. L., Marti R., Nuttens M. C., Votte A., Lemahieu M., Lemaire B., Colombel J. F. und Cortot A.: Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 35, S. 1433–1438. (1994)

- [53] Greenstein A. J., Janowitz H. D. und Sachar D. B.: The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 55, S. 401–412. (1976)
- [54] Gunesh S., Thomas G. A. O., Williams G. T., Roberts A. und Hawthorne A. B.: The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996–2005. *Aliment Pharmacol Ther* 27, S. 211–219. (2008)
- [55] Hanauer S. B. und Strömberg U.: Oral Pentasa in the Treatment of Active Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2, S. 379–388. (2004)
- [56] Hawkins H. P.: An Address on the natural History of Ulcerative Colitis and its Bearing on Treatment. *Br Med J* 1, S. 765–770. (1909)
- [57] Helmholz H. F.: Chronic ulcerative colitis in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 26, S. 418–430. (1923)
- [58] Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Aadland E., Schulz T., Vatn M. H., Moum B. und THE IBSEN STUDY GROUP: Clinical course in Crohn's disease: Results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 42, S. 602–610. (2007)
- [59] Hoie O., Wolters F. L., Riis L., Bernklev T., Aamodt G., Clofent J., Tsianos E., Beltrami M., Odes S., Munkholm P., Vatn M., Stockbrügger R. W., Moum B. und the European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease: Low Colectomy Rates in Ulcerative Colitis in an Unselected European Cohort Followed for 10 Years. *Gastroenterology* 132, S. 507–515. (2007)
- [60] Hovde O. und Moum B. A.: Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol* 18, S. 1723–1731. (2012)
- [61] Hudson M., Flett G., Sinclair T. S., Brunt P. W., Templeton A. und Mowat N. A. G.: Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 58, S. 229–237. (1997)
- [62] Isene R., Bernklev T., Høie O., Munkholm P., Tsianos E., Stockbrügger R., Odes S., Palm O., Smastuen M., Moum B. und the EC-IBD Study Group: Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 50, S. 300–305. (2015)
- [63] Jess T., Loftus Jr. E. V., Velayos F. S., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Smyrk T. C., Schleck C. D., Tremaine W. J., Melton III L. J., Munkholm P. und Sandborn W. J.: Risk of Intestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study From Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 130, S. 1039–1046. (2006)
- [64] Jess T., Riis L., Vind I., Winther K. V., Borg S., Binder V., Langholz E., Thomsen O. O. und Munkholm P.: Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A

- Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 13, S. 481–489. (2007)
- [65] Jess T., Rungoe C. und Peyrin–Biroulet L.: Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10, S. 639–645. (2012)
- [66] Jewell D. P. und Truelove S. C.: Azathioprine in Ulcerative Colitis: An Interim Report on a Controlled Therapeutic Trial. *Br Med J* 1, S. 709–712. (1972)
- [67] Jewell D. P. und Truelove S. C.: Azathioprine in Ulcerative Colitis: Final Report on Controlled Therapeutic Trial. *Br Med J* 4, S. 627–630. (1974)
- [68] Kane S. V., Flicker M. und Katz-Nelson F.: Tobacco Use Is Associated With Accelerated Clinical Recurrence of Crohn’s Disease After Surgically Induced Remission. *J Clin Gastroenterol* 39, S. 32–35. (2005)
- [69] Kaplan G. G. und Ng S. C.: Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 152, S. 313–321. (2017)
- [70] Khosla R., Willoughby C. P. und Jewell D. P.: Crohn’s disease and pregnancy. *Gut* 25, S. 52–56. (1984)
- [71] Kirsner J. B.: Historical Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 10, S. 286–297. (1988)
- [72] Kornfeld D., Ekbom A. und Ihre T.: Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 41, S. 522–525. (1997)
- [73] Kruis W., Scheuchenstein A. M., Scheurlen C. und Weinzierl M.: Risk factors for the development of fistulas in Crohn disease. *Z Gastroenterol* 27, S. 313–316. (1989)
- [74] Lakatos L., Pandur T., David G., Balogh Z., Kuronya P., Tollas A. und Lakatos P. L.: Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 9, S. 2300–2307. (2003)
- [75] Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z., David G., Pandur T., Balogh M., Fischer S., Vargha P. und Lakatos P. L.: Risk Factors for Ulcerative Colitis – Associated Colorectal Cancer in a Hungarian Cohort of Patients With Ulcerative Colitis: Results of a Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis* 12, S. 205–211. (2006)
- [76] Lakatos P. L., Szalay F., Tulassay Z., Molnar T., Kovacs A., Gasztonyi B., Papp J., Lakatos L. und the Hungarian IBD Study Group: Clinical Presentation of Crohn’s Disease. Association between Familial Disease, Smoking, Disease Phenotype, Extraintestinal Manifestations and Need for Surgery. *Hepatogastroenterology* 52, S. 817–822. (2005)
- [77] Langholz E., Munkholm P., Haagen Nielsen O., Kreiner S. und Binder V.: Incidence and Prevalence of Ulcerative Colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 26, S. 1247–1256. (1991)

- [78] Leddin D., Tamim H. und Levy A. R.: Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in Eastern Canada: a population database study. *BMC Gastroenterol* 14, S. 140. (2014)
- [79] Leijonmarck C. E., Persson P. G. und Hellers G.: Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 31, S. 329–333. (1990)
- [80] Lewisohn R.: Segmental enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 66, S. 215–222. (1938)
- [81] Lindberg B. U., Broomé U. und Persson B.: Proximal Colorectal Dysplasia or Cancer in Ulcerative Colitis. The Impact of Primary Sclerosing Cholangitis and Sulfasalazine: Results from a 20-Year Surveillance Study. *Dis Colon Rectum* 44, S. 77–83. (2001)
- [82] Lockhart-Mummery H. E. und Morson B. C.: Crohn’s disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1, S. 87–105. (1960)
- [83] Lockhart-Mummery J.: A Discussion on “Ulcerative Colitis“: Introductory Address. *Proc R Soc Med* 2, S. 92–94. (1909)
- [84] Löffler A. und Glados M.: Data on the epidemiology of Crohn disease in the city of Cologne. *Med Klin (Munich)* 88, S. 516–519. (1993)
- [85] Loftus Jr. E. V., Silverstein M. D., Sandborn W. J., Tremaine W. J., Harmsen W. S. und Zinsmeister A. R.: Crohn’s Disease in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: Incidence, Prevalence, and Survival. *Gastroenterology* 114, S. 1161–1168. (1998)
- [86] Loftus Jr. E. V., Harewood G. C., Loftus C. G., Tremaine W. J., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Jewell D. A. und Sandborn W. J.: PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 54, S. 91–96. (2005)
- [87] Lophaven S. N., Lynge E. und Burisch J.: The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 45, S. 961–972. (2017)
- [88] Louis E., Collard A., Oger A. F., Degroote E., El Yafi F. A. N. und Belaiche J.: Behaviour of Crohn’s disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 49, S. 777–782. (2001)
- [89] Mahadevan U., Kane S., Sandborn W. J., Cohen R. D., Hanson K., Terdiman J. P. und Binion D. G.: Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21, S. 733–738. (2005)
- [90] Mahadevan U., Cucchiara S., Hyams J. S., Steinwurz F., Nuti F., Travis S. P. L., Sandborn W. J. und Colombel J. F.: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn’s and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol* 106, S. 214–223. (2011)

- [91] Mayberry J. F. und Weterman I. T.: European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 27, S. 821–825. (1986)
- [92] Meucci G., Vecchi M., Astegiano M., Beretta L., Cesari P., Dizioli P., Ferraris L., Panelli M. R., Prada A., Sostegni R., De Franchis R. und the Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII): The Natural History of Ulcerative Proctitis: A Multicenter, Retrospective Study. *Am J Gastroenterol* 95, S. 469–473. (2000)
- [93] Modigliani R.: Drug therapy for ulcerative colitis during pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9, S. 854–857. (1997)
- [94] Molinié F., Gower-Rousseau C., Yzet T., Merle V., Grandbastien B., Marti R., Lerebours E., Dupas J. L., Colombel J. F., Salomez J. L. und Cortot A.: Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 53, S. 843–848. (2004)
- [95] Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., Ghali W. A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W. und Kaplan G. G.: Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 142, S. 46–54. (2012)
- [96] Morgagni J. B.: Book the third, which treats of Disorders of the Belly. Letter XXXI. Treats of Fluxes of the Belly, with or without Blood. Article 2. In: *The Seats and Causes of Diseases, Investigated by Anatomy*. Hrsg. von J. B. Morgagni. Übers. von B. Alexander. Bd. 2. London: Millar, A. und Cadell, T., S. 64–65. (1769)
- [97] Mulder D. J., Noble A. J., Justinich C. J. und Duffin J. M.: A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8, S. 341–348. (2014)
- [98] Munkholm P., Langholz E., Davidsen M. und Binder V.: Intestinal Cancer Risk and Mortality in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 105, S. 1716–1723. (1993)
- [99] Nielsen O. H., Andreasson B., Bondesen S. und Jarnum S.: Pregnancy in Ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol* 18, S. 735–742. (1983)
- [100] Ott C., Obermeier F., Thieler S., Kemptner D., Bauer A., Schölmerich J., Rogler G. und Timmer A.: The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20, S. 917–923. (2008)
- [101] Ott C., Taksas A., Obermeier F., Schnoy E. und Müller M.: Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 20, S. 12269–12276. (2014)
- [102] Petritsch W., Fuchs S., Berghold A., Bachmaier G., Högenauer C., Hauer A. C., Weighofer U. und Wenzl H. H.: Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study. *J Crohns Colitis* 7, S. 58–69. (2013)

- [103] Preiß J., Bokemeyer B., Buhr H., Dignaß A., Häuser W., Hartmann F., Herrlinger K., Kaltz B., Kienle P., Kruis W., Kucharzik T., Langhorst J., Schreiber S., Siegmund B., Stallmach A., Stange E. F., Stein J. und Hoffmann J. C.: Aktualisierte S3-Leitlinie–„Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol* 52, S. 1431–1484. (2014)
- [104] Ramadas A. V., Gunesh S., Thomas G. A. O., Williams G. T. und Hawthorne A. B.: Natural history of Crohn’s disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 59, S. 1200–1206. (2010)
- [105] Rankin G. B., Watts H. D., Melnyk C. S. und Kelley M. L.: National Cooperative Crohn’s Disease Study: Extraintestinal Manifestations and Perianal Complications. *Gastroenterology* 77, S. 914–920. (1979)
- [106] Rath H. C., Andus T., Caesar I. und Schölmerich J.: Erstsymptome, extraintestinale Manifestationen und Schwangerschaftsverlauf bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Med Klin (Munich)* 93, S. 395–400. (1998)
- [107] Repiso A., Alcántara M., Muñoz-Rosas C., Rodríguez-Merlo R., Pérez-Gruoso M. J., Carrobles J. M. und Martínez-Potenciano J. L.: Extraintestinal manifestations of Crohn’s disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 98, S. 510–517. (2006)
- [108] Ricart E., Panaccione R., Loftus Jr. E. V., Tremaine W. J., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R. und Sandborn W. J.: Autoimmune Disorders and Extraintestinal Manifestations in First-degree Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Disease. A Case–Control Study. *Inflamm Bowel Dis* 10, S. 207–214. (2004)
- [109] Romberg-Camps M. J. L., Hesselink-van de Kruijs M. A. M., Schouten L. J., Dagnelie P. C., Limonard C. B., Kester A. D. M., Bos L. P., Goedhard J., Hameeteman W. H. A., Wolters L., Russel M. G. V. M. und Stockbrügger R. W.: Inflammatory bowel disease in South Limburg (the Netherlands) 1991–2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms. *J Crohns Colitis* 3, S. 115–124. (2009)
- [110] Rose J. D. R., Roberts G. M., Williams G., Mayberry J. F. und Rhodes J.: Cardiff Crohn’s disease jubilee: the incidence over 50 years. *Gut* 29, S. 346–351. (1988)
- [111] Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., Rumbles S., Schofield G., Kamm M., Williams C., Price A., Talbot I. und Forbes A.: Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 126, S. 451–459. (2004)
- [112] Sandborn W. J. und Feagan B. G.: Review article: Mild to moderate Crohn’s disease–defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 18, S. 263–277. (2003)
- [113] Sartor R. B.: Does *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* cause Crohn’s disease? *Gut* 54, S. 896–898. (2005)

- [114] Schneider W. und Rosahl W.: Incidence of severe local complications in ulcerative colitis and Crohn disease. *Z Gesamte Inn Med* 41, S. 533–536. (1986)
- [115] Shetty K., Rybicki L., Brzezinski A., Carey W. D. und Lashner B. A.: The Risk for Cancer or Dysplasia in Ulcerative Colitis Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 94, S. 1643–1649. (1999)
- [116] Shitrit A. B. G., Grisar-Granovsky S., Ya’acov A. B. und Goldin E.: Management of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Dig Dis Sci* 61, S. 2194–2204. (2016)
- [117] Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R., Fear N., Price A., Carpenter L., van Blankenstein M. und the EC-IBD Study Group: 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* 39, S. 690–697. (1996)
- [118] Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I. D., Bernstein C. N., Brant S. R., Caprilli R., Colombel J.-F., Gasche C., Geboes K., Jewell D. P., Karban A., Loftus Jr. E. V., Pena A. S., Riddell R. H., Sachar D. B., Schreiber S., Steinhart A. H., Targan S. R., Vermeire S. und Warren B. F.: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19, 5A–36A. (2005)
- [119] Soetikno R. M., Lin O. S., Heidenreich P. A., Young H. S. und Blackstone M. O.: Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 56, S. 48–54. (2002)
- [120] Solberg I. C., Vatn M. H., Høie O., Stray N., Sauar J., Jahnsen J., Moum B., Lygren I. und THE IBSEN STUDY GROUP: Clinical course in Crohn’s disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, S. 1430–1438. (2007)
- [121] Solberg I. C., Lygren I., Jahnsen J., Aadland E., Høie O., Cvancarova M., Bernklev T., Henriksen M., Sauar J., Vatn M. H., Moum B. und THE IBSEN STUDY GROUP: Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 44, S. 431–440. (2009)
- [122] Stallmach A., Nickel L., Lehmann T., Bokemeyer B., Bürger M., Hüppe D., Kruis W., Nikolaus S., Preiss J. C., Sturm A., Teich N. und Schmidt C.: Parameters of a severe disease course in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 20, S. 12574–12580. (2014)
- [123] Stallmach A., Dennler U., Marschall U. und Schmidt C.: Patient-relevant Endpoints in Inflammatory Bowel Diseases – Have Changes Occurred in Germany over the Past Twelve Years? *J Crohns Colitis* 9, S. 390–397. (2015)

- [124] Stange E. F.: Epidemiologie und Pathogenese. In: Entzündliche Darmerkrankungen: Klinik, Diagnostik und Therapie. Hrsg. von E. F. Stange. Stuttgart: Schattauer Verlag, S. 3–53. (2016)
- [125] Stierlin E.: Zur Röntgendiagnostik der Colitis ulcerosa. *Z Klin Med* 75, S. 486–493. (1912)
- [126] Svartz N.: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritits. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta med Scand* 110, S. 577–598. (1942)
- [127] Timmer A., Breuer-Katschinski B. und Goebell H.: Time Trends in the Incidence and Disease Location of Crohn’s Disease 1980–1995: A Prospective Analysis in an Urban Population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 5, S. 79–84. (1999)
- [128] Truelove S. C. und Witts L. J.: Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2, S. 1041–1048. (1955)
- [129] Truelove S. C. und Witts L. J.: Cortisone and Corticotrophin in Ulcerative colitis. *Br Med J* 1, S. 387–394. (1959)
- [130] Vavricka S. R., Brun L., Ballabeni P., Pittet V., Vavricka B. M. P., Zeitz J., Rogler G., Schoepfer A. M. und the Swiss IBD Cohort Study Group: Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol* 106, S. 110–119. (2011)
- [131] Vegh Z., Burisch J., Pedersen N., Kaimakliotis I., Duricova D., Bortlik M., Avnstrøm S., Vinding K. K., Olsen J., Nielsen K. R., Katsanos K. H., Tsianos E. V., Lakatos L., Schwartz D., Odes S., Lupinacci G., De Padova A., Jonaitis L., Kupcinskas L., Turcan S., Tighineanu O., Mihu I., Barros L. F., Magro F., Lazar D., Goldis A., Fernandez A., Hernandez V., Niewiadomski O., Bell S., Langholz E., Munkholm P., Lakatos P. L. und the EpiCom-group: Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis* 8, S. 1506–1515. (2014)
- [132] Veloso F. T., Carvalho J. und Magro F.: Immune-Related Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 23, S. 29–34. (1996)
- [133] Veloso F. T.: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 17, S. 2702–2707. (2011)
- [134] Wells C.: Ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Ann R Coll Surg Engl* 11, S. 105–120. (1952)
- [135] White H.: A Discussion on “Ulcerative Colitis“: Introductory Address. *Proc R Soc Med* 2, S. 79–82. (1909)
- [136] Wilks S.: Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *London Medical Gazette* 2, S. 264–265. (1859)

- [137] Wilks S. und Moxon W.: Diseases of the Alimentary Canal. In: Lectures on Pathological Anatomy. Hrsg. von S. Wilks und W. Moxon. 2. Aufl. Philadelphia: Lindsay und Blakiston, S. 355–424. (1875)
- [138] Willoughby C. P. und Truelove S. C.: Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 21, S. 469–474. (1980)
- [139] Yang S.-K., Loftus Jr. E. V. und Sandborn W. J.: Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis* 7, S. 260–270. (2001)
- [140] Yi F., Chen M., Huang M., Li J., Zhao J., Li L. und Xia B.: The trend in newly diagnosed Crohn’s disease and extraintestinal manifestations of Crohn’s disease in central China: a retrospective study of a single center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24, S. 1424–1429. (2012)
- [141] Zeitz J., Fournier N., Labenz C., Biedermann L., Frei P., Misselwitz B., Scharl S., Vavricka S. R., Sulz M. C., Fried M., Rogler G. und Scharl M.: Risk Factors for the Development of Fistulae and Stenoses in Crohn Disease Patients in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Intest Dis* 1, S. 172–181. (2016)
- [142] Zheng J. J., Zhu X. S., Huangfu Z., Gao Z. X., Guo Z. R. und Wang Z.: Crohn’s disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 6, S. 175–181. (2005)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.