

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PD DR. ELISABETH SCHNOY
INNERE MEDIZIN

MALIGNITÄT UND CED - HÄUFIGKEIT VON MALIGNOMENTSTEHUNG
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN
– RETROSPEKTIVE SINGLE-CENTER ANALYSE ÜBER 5 JAHRE
AN EINEM HAUS DER HÖCHSTEN VERSORGUNGSSTUFE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Agnieszka Jowita Kafel

2021

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PD DR. ELISABETH SCHNOY
INNERE MEDIZIN

MALIGNITÄT UND CED - HÄUFIGKEIT VON MALIGNOMENTSTEHUNG
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN
– RETROSPEKTIVE SINGLE-CENTER ANALYSE ÜBER 5 JAHRE
AN EINEM HAUS DER HÖCHSTEN VERSORGUNGSSTUFE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Agnieszka Jowita Kafel

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Elisabeth Schnoy
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan M. Brunner
Tag der mündlichen Prüfung:	22.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Überblick	10
1.1.1	Ätiologie und Risikofaktoren.....	11
1.1.2	Klinik und Charakteristik	12
1.1.3	Diagnostik.....	14
1.1.4	Therapie	15
1.1.5	CED und Krebsrisiko	17
1.1.5.1	Dünndarm- und Kolonkarzinom.....	17
1.1.5.2	Hämatologische Erkrankungen	18
1.1.5.3	Cholangiokarzinom	18
1.1.5.4	Hauttumore	18
1.1.5.5	Cervixdysplasien und –karzinome.....	19
1.1.6	CED und Zweittumore sowie Tumorrezidive	19
1.2	Ziel der Arbeit.....	19
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Studiendesign.....	20
2.2	Patienten	20
2.3	Patientenmerkmale/Analyseparameter	20
2.4	Datenerhebung und Auswertung.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Studienkohorte	22
3.1.1	Alter, Alter bei Erstdiagnose, Erkrankungsdauer.....	23
3.1.2	CED-Lokalisation.....	25
3.1.2.1	Morbus Crohn	25
3.1.2.2	Colitis ulcerosa.....	26
3.1.2.3	Colitis indeterminata:.....	26

3.1.3	Extraintestinale Manifestationen.....	27
3.1.3.1	Augenbeteiligung	27
3.1.3.2	Hautbeteiligung	28
3.1.3.3	Primär sklerosierende Cholangitis.....	29
3.1.3.4	Periphere Arthralgien, Sakroilitis	29
3.1.4	Komplikationen (Abszess, Stenose, Fistel)	30
3.1.5	Operationen.....	31
3.1.5.1	Ileozökalresektion	32
3.1.5.2	Rechtsseitige Hemikolektomie	34
3.1.5.3	Linksseitige Hemikolektomie.....	36
3.1.5.4	Subtotale Kolektomie	36
3.1.5.5	Proktokolektomie.....	39
3.1.5.6	Sigmaresektion	39
3.1.5.7	Rektumresektion	41
3.1.5.8	Abszess- und Fisteloperationen	42
3.1.5.9	Endoskopische oder operative Versorgung von Stenosen.....	42
3.1.5.10	Andere Operationen	42
3.1.6	Begleiterkrankungen.....	43
3.1.6.1	Kardiale Vorerkrankungen.....	43
3.1.6.2	Autoimmunerkrankungen	43
3.1.6.3	Diabetes mellitus Typ 2.....	44
3.1.6.4	Infektionskrankheiten	44
3.1.6.5	Psychische Erkrankungen.....	44
3.1.7	Präkanzerose Veränderungen.....	45
3.1.8	Nikotinkonsum und Ex-Nikotinkonsum	46
3.1.9	Akute Pankreatitis.....	47
3.1.10	CED-Therapie.....	48

3.1.10.1	Morbus Crohn	49
3.1.10.2	Colitis ulcerosa.....	53
3.1.10.3	Colitis indeterminata.....	56
3.1.11	Labordiagnostik	58
3.1.11.1	Hämoglobinspiegel.....	58
3.1.11.2	EBV-Status.....	61
3.1.11.3	CMV-Status.....	62
3.1.12	Sterblichkeit.....	62
3.2	Patienten mit CED und Tumorerkrankungen.....	64
3.2.1	Patientensubpopulation	64
3.2.1.1	Alter, Alter bei CED-Erstdiagnose, CED-Erkrankungsdauer bei den Tumorpatienten mit CED	65
3.2.1.2	Alter bei der Tumordiagnose.....	67
3.2.1.3	CED-Erkrankungsdauer bis zu/nach der Tumordiagnose	68
3.2.2	Tumorerkrankung.....	69
3.2.2.1	Hautkarzinome	74
3.2.2.1.1	Plattenepithelkarzinom (Spinaliom)	74
3.2.2.1.2	Malignes Melanom („schwarzer Hautkrebs“)	74
3.2.2.1.3	Basaliom („weißer Hautkrebs“)	75
3.2.2.1.4	Hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke- Löwenstein-Tumor.....	75
3.2.2.2	Gastrointestinale Tumore.....	75
3.2.2.2.1	Appendix-NET	76
3.2.2.2.2	Zökum.....	76
3.2.2.2.3	Colon transversum.....	76
3.2.2.2.4	Colon descendens	76
3.2.2.2.5	Rektum	76

3.2.2.2.6	Dünndarmkarzinom, neuroendokriner Tumor (NET) im terminalen Ileum.....	77
3.2.2.3	Maligne hämatologische Erkrankungen	77
3.2.2.3.1	Akute myeloische Leukämie	77
3.2.2.3.2	Chronische myeloische Leukämie	77
3.2.2.3.3	Non-Hodgkin Lymphom	77
3.2.2.3.4	Hodgkin Lymphom.....	77
3.2.2.4	Leberkarzinom	78
3.2.2.4.1	Hepatozelluläres Karzinom	78
3.2.2.4.2	Lebersarkom.....	78
3.2.2.5	Prostatakarzinom	78
3.2.2.6	Mammakarzinom.....	78
3.2.2.7	Nierenzellkarzinom.....	79
3.2.2.8	Seminom (Keimzelltumor des Hodens).....	79
3.2.2.9	Schilddrüsenkarzinom	79
3.2.2.10	Adeno-CUP dd Lungenkrebs	79
3.2.2.11	HNO-Tumore.....	79
3.2.3	CED-Lokalisation.....	80
3.2.3.1	Morbus Crohn	80
3.2.3.2	Colitis ulcerosa.....	81
3.2.3.3	Colitis indeterminata:.....	81
3.2.4	CED-Krankheitsaktivität.....	82
3.2.4.1	Koloskopie.....	82
3.2.4.2	Calprotectinspiegel.....	84
3.2.4.3	CED-Krankheitsaktivität (Koloskopie und Calprotectinspiegel)	85
3.2.5	Extraintestinale Manifestationen.....	86
3.2.5.1	Augenbeteiligung	86

3.2.5.2	Hautbeteiligung	86
3.2.5.3	PSC.....	86
3.2.5.4	Periphere Arthralgien, Sakroilitis	86
3.2.6	Komplikationen (Abszess, Stenose, Fistel)	86
3.2.7	Operationen.....	86
3.2.8	Begleiterkrankungen.....	87
3.2.8.1	Kardiale Vorerkrankungen.....	87
3.2.8.2	Autoimmunerkrankungen	88
3.2.8.3	Diabetes mellitus Typ 2.....	88
3.2.8.4	Infektionskrankheiten	88
3.2.8.5	Psychische Erkrankungen.....	89
3.2.9	Präkanzerose Veränderungen.....	89
3.2.10	Nikotinkonsum und Ex-Nikotinkonsum	89
3.2.11	CED-Therapie bei vorliegender Tumorerkrankung	90
3.2.11.1	Hautkarzinom	90
3.2.11.1.1	Plattenepithelkarzinom.....	90
3.2.11.1.2	Malignes Melanom.....	90
3.2.11.1.3	Basaliom	91
3.2.11.1.4	Hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor.....	91
3.2.11.2	Gastrointestinale Tumore	91
3.2.11.2.1	Appendix-NET	91
3.2.11.2.2	Colon transversum.....	91
3.2.11.2.3	Colon descendens	91
3.2.11.2.4	Rektum	92
3.2.11.3	Maligne hämatologische Erkrankungen	92
3.2.11.3.1	CML	92

3.2.11.3.2	NHL.....	92
3.2.11.3.3	HL	92
3.2.11.4	Leberkarzinom	92
3.2.11.5	Prostatakarzinom	93
3.2.11.6	Mammakarzinom.....	93
3.2.11.7	Seminom.....	93
3.2.11.8	Schilddrüsenkarzinom.....	93
3.2.11.9	Adeno-CUP dd Lungenkarzinom.....	93
3.2.12	Therapie der Tumorerkrankungen.....	94
3.2.12.1	Hautkarzinom.....	95
3.2.12.1.1	Plattenepithelkarzinom.....	95
3.2.12.1.2	Malignes Melanom.....	95
3.2.12.1.3	Basaliom	95
3.2.12.1.4	Hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor.....	95
3.2.12.2	Gastrointestinale Tumore.....	95
3.2.12.3	Maligne hämatologische Erkrankungen	96
3.2.12.4	Leberkarzinom	96
3.2.12.5	Prostatakarzinom	96
3.2.12.6	Mammakarzinom.....	96
3.2.12.7	Nierenzellkarzinom.....	96
3.2.12.8	Seminom.....	96
3.2.12.9	Schilddrüsenkarzinom.....	97
3.2.12.10	Adeno-CUP dd Lungenkarzinom.....	97
3.2.12.11	HNO-Tumore.....	97
3.2.13	Labordiagnostik.....	103
3.2.13.1	Hämoglobinspiegel.....	103

3.2.13.1.1	Hämoglobinwerte unter den Tumorpatienten mit Morbus Crohn..	104
3.2.13.1.2	Hämoglobinwerte unter den Tumorpatienten mit Colitis ulcerosa	104
3.2.13.1.3	Hämoglobinwerte beim Tumorpatienten mit Colitis indeterminata.....	105
3.2.13.2	EBV-Status.....	105
3.2.13.3	CMV-Status.....	105
3.2.13.4	Sterblichkeit.....	105
4	Diskussion	106
5	Zusammenfassung.....	127
6	Verzeichnisse	129
6.1	Abkürzungsverzeichnis	129
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	132
6.3	Tabellenverzeichnis.....	136
7	Literaturverzeichnis	138
	Danksagung	

1 Einleitung

Patientinnen und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (inflammatory bowel disease/IBD bzw. CED) und hoher Krankheitsaktivität haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von verschiedenen Karzinomen. Bei langer Erkrankungsdauer steigt dabei beispielweise das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, deutlich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an. Zudem findet sich ein erhöhtes Risiko - zum Teil auch therapieassoziiert - u. a. für Hauttumore, Leber- bzw. Gallengangstumore, Cervixdysplasien oder auch Lymphome. Laut bereits publizierten Daten sind Patienten mit Erstmanifestation einer CED im Kindes- oder Jugendalter etwa doppelt so häufig von Tumorerkrankungen betroffen als Patienten, die im Erwachsenenalter erkranken [1]. Je länger die Krankheitsdauer ist, desto höher ist das Risiko für die Entstehung von Neoplasien.

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Überblick

Zur Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gehören die zwei wichtigsten Erkrankungen Morbus Crohn (Crohn's disease/CD, MC) und Colitis ulcerosa (ulcerative colitis/UC, CU). Zudem wurde auch eine nicht genau klassifizierbare Form, die Colitis indeterminata (CI) beschrieben, die Merkmale der beiden Hauptformen aufweist und bei der eine Entitätszuordnung zu einer der Erkrankungen nicht möglich ist. Diese Form betrifft ca. 7 – 10 % der Patienten mit CED [10].

MC, CU sowie CI verlaufen überwiegend schubweise und Erstmanifestationen sind am häufigsten (60 – 85 % der Fälle) bei jungen Menschen unter 40. Lebensjahr zu beobachten [2], können jedoch in jedem Lebensalter erstmalig auftreten. Die Erstmanifestation der Erkrankung kann beim MC als auch bei der CU ebenfalls bei älteren Personen ab dem 60. Lebensjahr auftreten, wenn auch in deutlich geringerer Zahl [6].

CED ist weltweit vorkommend. Diese Krankheitsform tritt allerdings häufiger unter kaukasischer Rasse und Menschen aus den „entwickelten Ländern“ in Europa und Nordamerika [5] mit einem sogenannten „Nord-Süd-Gefälle“ auf. Frauen im Erwachsenenalter erkranken etwas häufiger an MC als Männer [5, 7]. Im Gegensatz

zu CU, hierbei wird eine diskret erhöhte Anzahl an männlichen Patienten beobachtet wird [7].

Die Inzidenz und Prävalenz der CED-Erkrankungen in Europa sind in den letzten Jahren kontinuierlich signifikant angestiegen [4]. Laut den Daten des „Infozentrums für Prävention und Früherkennung“ leiden in Deutschland etwa 420.000 bis 470.000 Menschen an CED [11]. Eine Inzidenz für die deutsche Bevölkerung wurde bei 6,6 pro 100.000 Einwohner für MC und 3 – 5 pro 100.000 Einwohner im Fall der CU geschätzt [13].

1.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Welche Faktoren eine chronische Entzündung im Sinne einer CED verursacht, bleibt noch unklar. Man vermutet, dass es mehrere verschiedene Ursachen oder Auslöser gibt, u. a. eine Überreaktion des Immunsystems und eine gestörte angeborene Immunantwort des Darms auf verschiedene Erreger, v. a. kommensale Darmbakterien [3, 6]. Als möglicher Auslöser des MC wurde z. B. *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) genannt. Es kämen auch verschiedene Viren (z. B. Masernvirus) in Frage. Diese Hypothesen bleiben jedoch umstritten [6, 12].

Zudem wurde eine immunologische Ursache näher untersucht. Patienten mit CED weisen eine erhöhte Produktion von verschiedenen proinflammatorischen Immunkomponenten (z. B. Zytokine, Interleukine) auf, was zur progredienten Entzündung führt [5]. Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit CED die Mikroflora dysreguliert ist. Da die Schleimhautbarriere defekt ist und die Bakterien auch in inneren Zellschichten auffindbar sind, geht man in diesem Fall von einer komplexen Barriere-Erkrankung aus [3].

Es wurde auch eine erbliche Genese genauer analysiert. Bei 6 - 7 % der CU-Fällen sind ganze Familien betroffen [5]. Bei MC ist die genetische Prädisposition noch bedeutsamer, weil diese Krankheit in ca. 10 % der Fälle bei erstgradigen Verwandten eines Erkrankten auftritt. Eine familiäre Häufung und eine genetische Prädisposition sind hiermit anzunehmen [3, 6].

Bei CED-Erkrankten wurden mittlerweile mehr als 200 Genloci gefunden, die mit den Krankheiten verbunden sind [20]. Unter MC-Patienten wurde z. B. eine Mutation von

einem Gen (NOD2/CARD15) erkannt, der auf dem 16. Chromosom liegt und die intrazellulären Proteine kodiert. Diese Proteine sind u. a. für die Erkennung der Pathogene zuständig [5, 6, 12]. Wenn die beiden Allele mutiert sind, steigt die Gefahr einer Erkrankung an MC um 20 - 40 % [5].

In der Gruppe der CU-Erkrankten wurden auch verschiedene suspekt Gene entdeckt, die die Krankheitsentstehung begünstigen können. Manche Gene wurden auch bei MC (z. B. IL 23-Rezeptor) identifiziert [6].

Die CED-Entstehung kann zudem durch gewisse Umweltfaktoren begünstigt werden. Nikotinabusus, Antibiotikatherapien in der Jugend sowie eine stattgehabte Appendektomie gelten als Risikofaktoren bei der Entstehung des MC. Im Gegensatz zu CU, bei der die genannten Aspekte das Erkrankungsrisiko eher erniedrigen können. Darüber hinaus kann ein hoher Hygienestandard in der Kindheit bei den beiden Krankheiten das Erkrankungsrisiko erhöhen [3, 6].

Als relevant gilt auch der Lebensstil des Patienten, der den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann. Körperliche Aktivität und eine ballaststoffreiche Diät können das Erkrankungsrisiko an MC vermindern, jedoch nicht bei CU [7]. Es ist gesichert, dass beim MC der Nikotinkonsum den Krankheitsverlauf signifikant verschlechtern kann und bei CU-Patienten als ein protektiver Faktor dient.

Aufgrund der Komplexität der zugrunde liegenden Ursachen einer CED ist somit eine ursächliche Therapie bislang weiterhin nicht möglich, die Erkrankung also nicht heilbar.

1.1.2 Klinik und Charakteristik

CED-erkrankte Patienten berichten häufig über chronisch-rezidivierende Abdominalschmerzen, meist blutige Diarrhoen, Gewichtsverlust, febrile Temperaturen, Fatigue sowie extraintestinale Symptomen [2, 6].

MC kann in jedem Teil des gastrointestinalen Trakts auftreten – von oral bis anal. Als typisch werden die sogenannten ``skip-lesions`` sowie im Rahmen der transmuralen Entzündung entstehende Strikturen und Fisteln beschrieben. Am häufigsten ist die Krankheit in terminalem Ileum und proximalem Kolon lokalisiert [2]. Bei etwa 5 % der Patienten sind die Crohn-typischen Läsionen auch im oberen Trakt lokalisiert [6].

Zudem kann es in verschiedenen Regionen zu Abszedierungen oder Fistelungen kommen, besonders im Analbereich.

Im Gegensatz dazu betrifft die CU nur die Dickdarmschleimhaut und hat eine kontinuierliche Ausbreitung, vom Rektum beginnend nach proximal reichend, mit unterschiedlicher Ausdehnung (Proktitis, Linksseitencolitis oder Pancolitis). Die Ulzerationen sind oft nicht so tief verglichen mit MC und beschädigen häufig nur die oberflächlichen Schleimhautschichten. Bei sehr ausgeprägter Entzündung kann es selten zu einer ``Backwash-Ileitis`` mit Befall des terminalen Ileums kommen. Im Verlauf kann die Krankheit bei Patienten mit CU bei hoher Entzündungsaktivität zur Stenosierung des Kolonlumens führen, was verdächtig auf eine maligne Genese sein kann und einer operativen Therapie zugeführt werden sollte [19]. Auch bei MC sollten die unklaren Kolonstenosen operiert werden [14], um ein Karzinom histopathologisch ausschließen zu können [36]. Das Tumorrisiko ist jedoch in diesem Fall deutlich geringer als bei der CU, so dass auch konservative Therapieansätze möglich sind. Bei MC-Patienten stellt eine Stenose eigentlich kein Tumorrisiko dar, im Gegenteil zu CU-Patienten.

Für die genauere Einteilung der CED-Krankheiten kann (neben vielen anderen Klassifizierungen) die Montreal-Klassifikation behilflich sein. Bei MC werden das Patientenalter (A1 – A3), die Lokalisation (L1 – L4+) sowie eventuelle krankheitsbedingte Komplikationen (B1 – B3p) erfasst. Im Fall der CU wird die Lokalisation der Erkrankung in drei Gruppen eingeteilt: eine Proktitis (E1), Linksseitencolitis (E2) oder Pancolitis (E3) (Tabelle 1.1) [19, 79].

Außerdem können Patienten mit CED an verschiedenen extraintestinalen Beschwerden (5 - 50 % der Fälle) leiden [21], wie zum Beispiel Gelenkschmerzen, Hautveränderungen, Augenentzündungen, Veränderungen der Mundschleimhaut oder Anämie, die oft unabhängig von der Darmerkrankung verlaufen und vor dem Auftreten von Darmsymptomen klinisch manifest werden können.

Morbus Crohn		Colitis ulcerosa	
A1	< 16 Jahre bei Diagnose	E1	Proktitis
A2	> 17 – 40 Jahre	E2	Linksseitenkolitis
A3	> 40 Jahre	E3	Pankolitis
L1	terminales Ileum		
L2	Kolon		
L3	Ileokolon		
L4	oberer GI-Trakt		
L4+	unterer GI-Trakt und distale Erkrankung		
B1	nicht strukturierend, nicht penetrierend		
B2	strikturierend		
B3	intern penetrierend		
B3p	perianal penetrierend		

Tabelle 1.1 Klassifikation des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa gemäß der Montreal Klassifikation. Bei Morbus Crohn wird die Erkrankung anhand des Patientenalters (A), Ausprägung der CED (L) und eventuellen Komplikationen (B) eingeteilt. Bei Colitis ulcerosa wird der Befall (E) der Erkrankung erfasst.

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose wird anhand der ausführlichen Anamnese, klinischer Untersuchung, laborchemischer, endoskopischer, histologischer und auch bildgebender Diagnostik gestellt. Außer einer Blutanalyse spielt die Bestimmung eines fäkalen Neutrophilenproteins (Calprotectin) eine Rolle. Dieser Parameter ist jedoch bei Entzündungen im Gastrointestinaltrakt unspezifisch, dient aber als guter Verlaufsparemeter der Erkrankung [3].

Endoskopische Untersuchungen gehören zur Standarddiagnostik bei Erstdiagnose, aber auch zur Verlaufskontrolle bei CED. Bei einem Verdacht auf MC oder CU sollte während der Koloskopie die Intubation des terminalen Ileums mit Biopsieentnahme angestrebt werden [19]. Bei Patienten mit langfristigem Krankheitsverlauf ist die Koloskopie ein Goldstandard zur Krebsvorsorge und Früherkennung von Dysplasien. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) von 2018 und Update 2020 empfehlen für Patienten mit CU die erste Indexkoloskopie ab dem 6. – 8. Erkrankungsjahr durchzuführen. Die weiteren Intervalle der Kontrollkoloskopien sollten zur weiteren Überwachung und Vorsorge je nach dem Risiko für Karzinomentwicklung (drei Gruppen: niedriges, intermediäres, hohes Risiko) individuell angepasst werden [19]. Bei MC gelten die gleichen Vorsorgemaßnahmen.

In den ECCO-Leitlinien wird die Vorsorgekoloskopie bei CU ab dem 8. Erkrankungsjahr je nach der Krankheitsaktivität empfohlen. Bei Patienten mit hohem Risiko eines Kolonkarzinoms oder einer zudem diagnostizierten primär sklerosierenden Cholangitis sollten die Koloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität oder Ausdehnung der CU jährlich erfolgen (auch DGVS-Empfehlung). Bei intermediärem Krebsrisiko sind diese gemäß den Leitlinien alle 2 - 3 Jahre, bei geringem alle 4 Jahre durchzuführen [15, 17]. Außerdem ist eine Gastroskopie zum Ausschluss einer Beteiligung des oberen Trakts beim MC obligatorisch.

Zur bildgebenden Diagnostik gehören standardmäßig eine Abdomensonographie sowie bei MC eine Magnetresonanztomographie-Enterographie (MRT Sellink) des Dünndarms [14]. Bei verschiedenen Komplikationen der Erkrankungen sind oft auch andere bildgebende Methoden, wie zum Beispiel eine Computertomographie oder ein Röntgen-Abdomen-Übersicht nötig [3].

1.1.4 Therapie

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind zum momentanen Zeitpunkt nicht heilbar, sie können jedoch heutzutage gut therapiert werden, sodass sich die Mortalität der CED-Erkrankten nur geringfügig von der Mortalität der Gesamtbevölkerung unterscheidet [1]. Aktuell gibt es viele medikamentöse Therapiemöglichkeiten, die abhängig u. a. von Krankheitsmanifestation und Krankheitsaktivität, Erkrankungsdauer, Begleiterkrankungen, Alter des Patienten eingesetzt werden können, um langfristige Strukturschäden des Gastrointestinaltrakts zu vermeiden und eine gute Entzündungskontrolle erreichen zu können.

Zur Basistherapie bei akuten Schüben gehören eine systemische und/oder lokale Therapie u. a. mit Kortikosteroiden und Aminosalicylaten (Mesalazin) (CU). Bei fehlendem Ansprechen und steroidrefraktärem Verlauf (über 20% Fälle) können Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) eingesetzt werden [3]. Es kommt jedoch oft vor, dass bei vielen Patienten die oben genannten Therapien nicht ausreichend wirksam sind und die Krankheitsaktivität nicht gestoppt werden kann, sodass die Anwendung der bereits in anderen Fachgebieten

bekanntesten Medikamente wie Biologika (v. a. in der Rheumatologie) nötig ist. Seit 1998 (als erster Infliximab) stehen den Gastroenterologen auch Arzneimittel aus der Gruppe der Biologika wie u. a. anti-TNF-Alpha-Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), anti-Integrin-Antikörper (Vedolizumab) oder Antikörper gegen IL-12 und IL-23 (Ustekinumab) sowie Jak-Kinase Inhibitoren wie Tofacitinib (CU) zur Verfügung.

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist es, eine schnelle und steroidfreie Remission sowie eine gute Entzündungskontrolle zu erreichen [19]. Neue Studien konnten zeigen, dass nicht nur das schnelle Erreichen des Heilungsprozess mit klinischem Ansprechen im Vordergrund steht. Eine zusätzliche vollständige Abheilung der Mukosa geht mit einer besseren Prognose für die langfristige Krankheitsentwicklung sowie mit günstigem Verlauf einher [1, 30]. Zudem kann die komplette Mukosaabheilung die zukünftige Zahl der Hospitalisationen sowie Operationen bedeutsam reduzieren [30]. Als neues Therapieziel wurde zuletzt neben klinischer und endoskopischer Remission, v. a. bei der CU auch die histologische Remission als Therapieziel für einen langfristigen, positiven Verlauf gefordert.

Bei komplizierten Verläufen sind die erwähnten Medikamente häufig nicht ausreichend, sodass endoskopische und chirurgische Maßnahmen notwendig sind. Stenosen können durch endoskopisch durchgeführte Dilatationen/Bougierungen versorgt werden. Nur bei zwingenden Indikationen werden Chirurgen zu Rate gezogen. Falls nötig, sollen die chirurgische Eingriffe in Form der „darmsparenden“ Resektion/Strikturoplastiken beim MC erfolgen [3]. Im Laufe der Krankheit ist bei circa 50 % der MC-Patienten eine Operation erforderlich, davon muss ungefähr die Hälfte im Verlauf reoperiert werden [5]. Insgesamt ist es so, dass das Operationsrisiko 5 Jahre nach der MC-Erstdiagnose bei 18 – 61 % liegt und nach 10 Jahren weiter auf 28 – 71 % steigt [23], auch wenn die Notwendigkeit operativer Eingriffe mit dem frühen Einsatz der Immunmodulatoren oder Biologika gesenkt werden konnte [78]. Bezüglich Patienten mit CU zeigte sich das allgemeine Operationsrisiko niedriger und liegt bei ca. 35 % [3]. Manche Literaturquelle erwähnen 20 – 30 % [31]. Für die Patienten mit CED ist es jedoch unabhängig von der angewendeten Therapie sehr wichtig, dass die Lebensqualität auf möglichst höchstem Niveau bleibt, was durch eine zügige adäquate, individuelle Therapie erreicht werden kann („top down“ Strategie).

1.1.5 CED und Krebsrisiko

Außer der verabreichten Therapie kann eine chronische entzündliche Krankheitsaktivität die Karzinogenese begünstigen, vor allem im Bereich des Kolons. Wenn die Krankheit nicht gut eingestellt ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass sich Komplikationen wie z. B. Stenosen oder Fisteln bilden. Zudem steigt das Karzinomrisiko [1, 68], weil die Entzündung auch zu den DNA-Schädigungen führt [77]. Es ist bewiesen, dass Patienten mit CED, die an einer unkontrollierten Krankheit mit hoher Entzündungsaktivität leiden, u. a. durch den oxidativen Stress mit überschreitender Menge reaktiver Sauerstoffverbindungen mit den Karzinomen gefährdet sind [77]. Solche Patienten bekommen oft über längere Zeit immunsupprimierende Medikamente, was auch die Malignomentstehung begünstigen kann, weil die chronisch immunsupprimierten Menschen bekannt ein höheres Risiko einer Tumorerkrankung als die Normalbevölkerung haben [9]. Es ist also ein der Hauptziele in der Betreuung von den Patienten mit CED, dass die Krankheit unter Kontrolle bleibt.

Unter den Patienten mit MC findet sich zudem ein erhöhtes Risiko für Neoplasien des oberen Gastrointestinaltrakts (v. a. des Magens), das Auftreten von Lungenkarzinom, Urothelkarzinom und nicht melanotischen Hauttumoren. Bei CU wurde beobachtet, dass Leber- bzw. Gallengangstumore und Leukämien häufiger auftreten [15, 17]. In den beiden Gruppen wurde eine erhöhte Inzidenz von Cervixdysplasien und Cervixkarzinomen oder auch Lymphomen festgestellt. Zum Teil sind die Tumorerkrankungen auch therapieassoziiert.

1.1.5.1 Dünndarm- und Kolonkarzinom

Patienten mit CED gehören zu einer Risikogruppe, die häufiger Kolonkarzinome entwickeln, obwohl nur bei 1 % der Patienten mit Kolonkarzinom eine CED bekannt ist [69]. 10 – 15 % der Patienten mit CED, die zusätzlich die Diagnose eines Kolonkarzinoms erhalten haben, sterben daran [70]. Im Fall einer ausgedehnten oder linksseitigen CU kann das Kolonkarzinomrisiko sogar um das 2 - 3-fache steigen [6]. Es ist bekannt, dass Patienten mit CED und einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kolorektalen Karzinomen haben [8, 15, 17, 19]. Karzinome sind häufiger bei CU-Patienten im linksseitigen Colon

lokalisiert. Bei Patienten, die zusätzlich an PSC leiden, wurde das Karzinom häufiger im rechten Kolon festgestellt [16]. Unter den MC-Patienten wurde festgestellt, dass sie häufiger an Dünndarmkrebs erkranken, meistens an einem Adenokarzinom [15], wobei dies insgesamt betrachtet jedoch relativ selten auftritt.

1.1.5.2 Hämatologische Erkrankungen

Patienten mit CU erkranken öfter an Leukämien. Im Gegensatz zu MC-Betroffenen, bei denen häufiger Lymphome, besonders Non-Hodgkin Lymphom (NHL), diagnostiziert sind. Als Risikofaktoren wurden ein junges Erkrankungsalter, männliches Geschlecht sowie Alter über 65 Jahre genannt. Zudem gibt es einen Zusammenhang, dass die Mehrheit der hämatoonkologischen Patienten mit CED, bei denen die Tumorerkrankung nach Therapie mit Thiopurinen diagnostiziert wurde, EBV-assoziiert waren [15]. Ebenso kann die Therapie mit Thiopurinen das Erkrankungsrisiko an hämatoonkologische Krankheiten steigern. Unter einer Monotherapie mit anti-TNF-Alpha-Antikörpern steigt jedoch das Risiko nicht [15].

1.1.5.3 Cholangiokarzinom

Patienten mit CU erkranken im Vergleich zur Restpopulation öfter an einem cholangiozellulären Karzinom (CCC), vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen einer PSC [15]. Das betrifft bis zu 10 % der PSC-Erkrankten [18].

1.1.5.4 Hauttumore

Ein nicht-melanotisches Hautkarzinom tritt öfters unter Patienten mit CED im Vergleich zur Normalbevölkerung auf [29]. Am häufigsten kommen Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome vor. Unter den MC-Patienten ist das Erkrankungsrisiko höher als unter den CU-Patienten. Zudem spielt das steigende Alter eine große Rolle. Bezüglich des malignen Melanoms bleibt es noch unklar, ob die CED die Entstehung von dieser Tumorerkrankung begünstigen kann [15]. Die Therapie mit Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) erhöht noch zusätzlich das Risiko an nicht-melanotischem Hautkarzinom, zu erkranken. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines malignen Melanoms unter einer biologischen Therapie mit anti-TNF-Alpha-Antikörpern erhöht ist [4, 14, 15]. Ob

diese Therapie die Entstehung von einem nicht-melanotischem Hautkarzinom begünstigen kann, bleibt noch unklar [29]. Jährliche hautärztliche Kontrollen sowie präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Hautkrebs sind daher jedem Patienten mit diesen Therapien zu empfehlen [59].

1.1.5.5 Cervixdysplasien und –karzinome

Patientinnen mit CED unter einer Therapie mit Immunmodulatoren haben ein gesteigertes Risiko, pathologische Papanicolaou-Abstriche zu haben [4]. Eine zusätzliche Infektion mit Human Papilloma Virus (HPV) steigt bei den CED-Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie weiter leicht das Erkrankungsrisiko [17]. Eine jährliche gynäkologische Verlaufskontrolle sowie eine HPV-Impfung unter Jugendlichen sollte empfohlen werden [4].

1.1.6 CED und Zweittumore sowie Tumorrezidive

Es ist relevant zu beachten, dass das Entwicklungsrisiko einer neuen Tumorerkrankung oder eines Zweitkarzinoms bei Patienten mit CED und einer positiven Tumoranamnese im Vergleich zu nicht-onkologischen Patienten mit CED zweifach erhöht ist [15, 17]. Hiervon sind zumeist Männer, die über 50 Jahre alt sind, betroffen [17].

1.2 Ziel der Arbeit

Die Arbeit wird sich auf die drei CED-Formen (MC, CU und CI) fokussieren. Ziel ist es, am Universitätsklinikum Augsburg, einem Haus der höchsten Versorgungsstufe die Häufigkeit einer Malignomenstehung bei Patienten mit bestehender CED retrospektiv zwischen 2014 – 2018 in Abhängigkeit verschiedener Faktoren (u. a. medikamentöse Therapie, Krankheitsaktivität) auszuwerten.

Besondere Aufmerksamkeit gilt der Fragestellung, ob sich die Häufigkeit in Abhängigkeit der gewählten Therapie (Biologika, Immunmodulatoren) unterscheidet und ob die Neubildung von Neoplasien bei Patienten unter Therapie mit Biologika niedriger ist, als bei denen, die andere Medikamente erhalten haben.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Patientinnen und Patienten mit CED haben unverändert wie beschrieben ein erhöhtes Risiko, verschiedene Tumorerkrankungen zu erleiden. An einer real-world Kohorte soll dieses Risiko weiter analysiert und stratifiziert werden.

In der Arbeit wurden die Daten von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die sich in der gastroenterologischen Ambulanz der 3. Medizinischen Klinik (Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie) des Universitätsklinikums Augsburg im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2018 mindestens einmal in Behandlung befanden, gesammelt und retrospektiv analysiert. Die untersuchte Patientengruppe wurde initial aus dem elektronischen Dokumentationssystem des Universitätsklinikums Augsburg (ORBIS®, Version 08043501.04100.DACHL; DH Healthcare GmbH) über Angabe des behandelnden ärztlichen Personals, des Behandlungszeitraums sowie der Diagnose (Morbus Crohn (ICD K50), Colitis ulcerosa (ICD K51) und Colitis indeterminata (ICD K52.3) gewonnen.

2.2 Patienten

Insgesamt konnten 333 Fälle mit obigen Kriterien aus der gastroenterologischen Ambulanz in die Studie eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet werden.

2.3 Patientenmerkmale/Analyseparameter

Verschiedene Parameter wie allgemeine Patientendaten (Alter, Geschlecht, Todesjahr bei Verstorbenen), Jahr und Alter bei Erstdiagnose, CED-Erkrankungsdauer, relevante Begleiterkrankungen, extraintestinale CED- assoziierte Manifestationen (z. B. Arthralgien, primär sklerosierende Cholangitis, Erythema nodosum), Operationen, CED-Therapie, Infektionskrankheiten (z. B. CMV-Kolitis, *Clostridioides difficile*-Infektion), Nikotinkonsum/Ex-Nikotinkonsum, wurden erfasst, ausgewertet und verglichen. Relevant waren auch die Lokalisation von der chronisch entzündlichen Darmerkrankung im gastrointestinalen Trakt sowie mit der Haupterkrankung verbundene Komplikationen (z. B. Abszesse, Fisteln, Stenosen).

Zudem wurden verschiedene Laborwerte (Hämoglobinspiegel, Immunstatus bzgl. CMV und EBV) erfasst. Außerdem wurden Patienten mit präkanzerösen Veränderungen wie IPMN, Cervixdysplasien (PAP III) oder Barrett-Ösophagus analysiert. Zudem wurden alle Patienten mit der Diagnose einer Tumorerkrankung bei gleichzeitiger CED erfasst.

Bei den Tumorpatienten wurde der ganze Krankheitsverlauf (zeitlich bis 31.12.2019 begrenzt) detailliert erhoben. Zusätzlich wurden Daten wie Aktivitätsstatus (endoskopisch, laborchemisch mittels fäkales Calprotectin) bis zum Zeitpunkt und nach der Tumordiagnose, CED-Medikation bis zum Zeitpunkt und nach der Tumordiagnose, Therapiedauer, Stadium und Therapie der Tumorerkrankung, Vorsorge-, Follow-up-Endoskopien in der Auswertung erfasst.

2.4 Datenerhebung und Auswertung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden deskriptiv ausgewertet. Die Daten konnten aus der Klinikdokumentation sowie aus den externen Befunden gewonnen werden und wurden mittels Software Excel 2007 (Microsoft[®]) ausgewertet. Außerdem wurden mit diesem Programm verschiedene Grundberechnungen durchgeführt sowie Graphiken und Tabellen erstellt. Die Zahlen sowie Prozentzahlen wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet. Fehlende und nicht auffindbare Daten (z. B. Laborwerte) wurden nicht ergänzt und als Lücken belassen. Zur statistischen Analyse wurde SPSS Version 25.0 verwendet. Der p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Das Literaturverzeichnis wurde mittels eines Programms Citavi Free 6.8 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

In der gesamten analysierten Patientenpopulation sind 333 Patienten zur Auswertung gekommen. Davon sind 164 Männer (49,25 %) und 169 Frauen (50,75 %) (Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2)

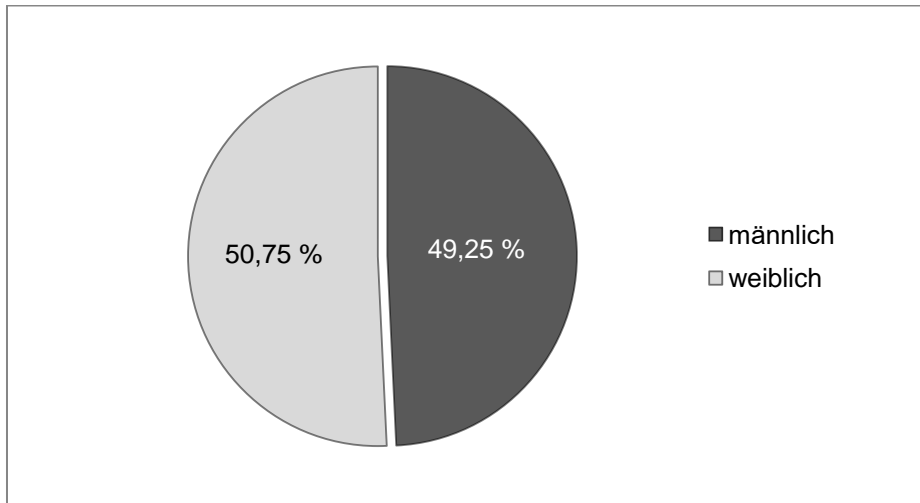


Abbildung 3.1 Prozentuale Geschlechtsverteilung in der Gesamtpopulation (n=333) von den Patienten mit CED.

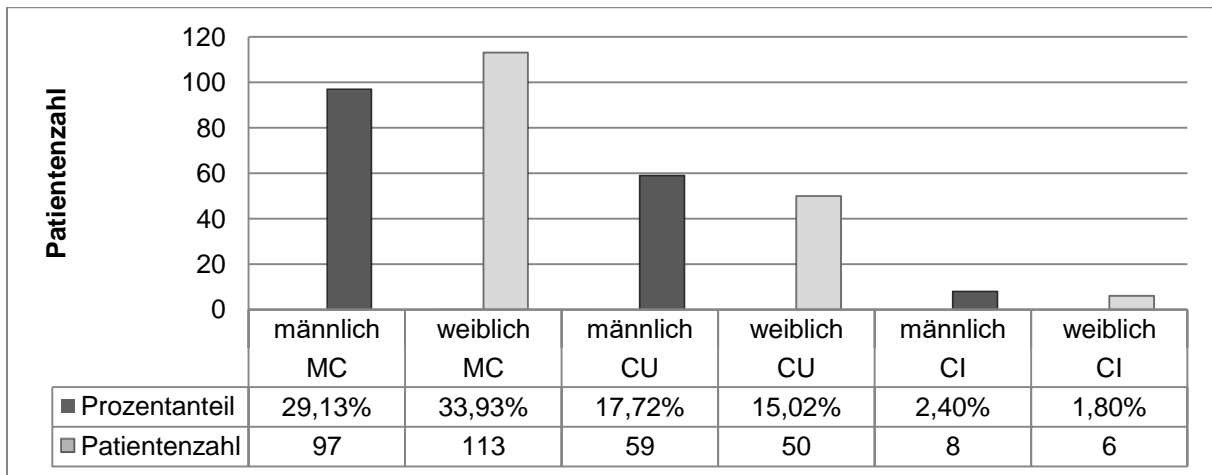


Abbildung 3.2 Prozentuale und quantitative Verteilung der Gesamtpopulation von den Patienten mit CED anhand der Diagnose und des Geschlechts (n=333).

Unter den 333 Patienten wurde bei 210 Patienten MC (63,06 %) diagnostiziert. Die Geschlechtsverteilung in dieser Subgruppe zeigte sich nahezu gleich verteilt mit 97 Männern (29,13 % der Gesamtgruppe) und 113 Frauen (33,93 % der Gesamtgruppe) (Abbildung 3.2).

Bei 109 (32,73 % der Gesamtgruppe) Patienten lag eine CU vor (59 Männer (17,72 %) und 50 Frauen (15,02 %) (Abbildung 3.2).

CI wurde bei 14 Patienten (4,20 % der Gesamtgruppe) diagnostiziert. Davon wurde die Diagnose bei 8 Männern (2,40 %) und 6 Frauen (1,80 %) gestellt (Abbildung 3.2).

In einer statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat-Test wurde gezeigt, dass die Diagnosen auf beide Geschlechter gleichmäßig verteilt waren.

3.1.1 Alter, Alter bei Erstdiagnose, Erkrankungsdauer

Die Daten wurden im Jahr 2019 erhoben und das durchschnittliche Alter und die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten zu diesem Zeitpunkt errechnet.

Bei 5 Patienten, die zwischen 2014 und 2019 verstorben sind, wurde für die Berechnungen als Alter der Todeszeitpunkt festgesetzt. Die Erkrankungsdauer wurde bis zum Todesjahr berechnet.

In der untersuchten Stichprobe lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 46,83 Jahren (Median 47,00 Jahre; Standardabweichung 15,64 Jahre). Zwischen Männern und Frauen zeigten sich nur marginale Unterschiede. Die ältesten Patienten waren durchschnittlich Frauen mit CI (52,67 Jahre; Median 57,50 Jahre; SD 16,50 Jahre), die jüngsten Männer mit CI (40,13 Jahre; Median 38,00 Jahre; SD 16,50 Jahre) (Tabelle 3.1).

Bezüglich des Alters bei CED-Erstdiagnose (ED) wurde der Durchschnittswert bei allen Patienten bei 31,55 Jahren (Median 28,00 Jahre; SD 14,15 Jahre) berechnet. Unter den Männern lag der Durchschnittswert bei 32,13 Jahren (SD 15,08 Jahre), unter den Frauen bei 30,98 Jahren (SD 12,98 Jahre). Der Median lag bei beiden Geschlechtern bei 28,00 Jahren. Patienten mit MC erhielten die Erstdiagnose durchschnittlich im Alter von 31,01 Jahren (Median 27,00 Jahre; SD 13,70 Jahre). Etwas später wurde die Diagnose bei Patienten mit CU gestellt (Mittelwert 32,74 Jahre; Median 28,00 Jahre; SD 14,61 Jahre). Bei Patienten mit CI wurde die Erkrankung durchschnittlich im Alter von 30,43 Jahren (Median 27,00 Jahre; SD 14,62 Jahre) diagnostiziert. Frauen mit MC oder CI erhielten die Diagnose durchschnittlich später als Männer, wobei Frauen mit CU aus der untersuchten Gruppe früher im Vergleich zu Männern erkrankten (Tabelle 3.1).

Die Erkrankungsdauer der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Jahr 2019) 1 – 47 Jahren. Der Durchschnittswert lag bei 15,13 Jahren (Median 13,00 Jahre; SD 10,82 Jahre). Patienten mit MC zeigten die längsten Erkrankungsdauer (1 - 44 Jahre; Mittelwert 16,45 Jahre; Median 15,00 Jahre; SD 11,45 Jahre). Unter den Patienten mit CU dauerte die Krankheit durchschnittlich 12,58 Jahre (1 – 47 Jahre; Median 12,00 Jahre; SD 9,48 Jahre), bei Personen mit CI 15,07 Jahre (4 – 33 Jahre; Median 12,50 Jahre; SD 8,70 Jahre) (Tabelle 3.1).

Leider konnte bei zwei Patienten das Datum der Erstdiagnose nicht mehr eruiert werden, sodass diese Patienten nicht mit eingerechnet werden konnten.

	Alter Mittelwert; Median (SD) [Jahre]	Alter bei ED Mittelwert; Median (SD) [Jahre]	Erkrankungsdauer Mittelwert; Median (SD) [Jahre]
Gesamte Patientengruppe	46,83; 47,00 (15,64)	31,55; 28,00 (14,15)	15,13; 13,00 (10,82)
- männlich	46,79; 45,00 (16,43)	32,13; 28,00 (15,08)	14,55; 13,00 (10,11)
- weiblich	46,86; 48,00 (14,53)	30,98; 28,00 (12,98)	15,70; 14,50 (11,20)
Morbus Crohn	47,54; 48,00 (14,61)	31,01; 27,00 (13,70)	16,45; 15,00 (11,45)
- männlich	46,88; 45,00 (15,26)	30,47; 26,50 (14,51)	16,23; 15,00 (10,20)
- weiblich	48,12; 49,00 (14,44)	31,47; 28,00 (13,39)	16,65; 16,00 (12,30)
Colitis ulcerosa	45,61; 45,00 (17,41)	32,74; 28,00 (14,61)	12,58; 12,00 (9,48)
- männlich	47,54; 47,00 (18,42)	35,56; 30,00 (16,01)	11,98; 10,00 (9,65)
- weiblich	43,34; 39,50 (16,39)	29,35; 28,00 (11,44)	13,31; 9,00 (9,78)
Colitis indeterminata	45,50; 46,50 (16,00)	30,43; 27,00 (14,62)	15,07; 12,50 (8,70)
- männlich	40,13; 38,00 (14,29)	26,88; 27,00 (10,63)	13,25; 12,50 (8,75)
- weiblich	52,67; 57,50 (16,50)	35,17; 37,50 (16,79)	17,50; 14,00 (8,80)

Tabelle 3.1 Gruppencharakteristika der untersuchten Patientenkohorte – Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (SD) des Alters, Alters bei der CED-Erstdiagnose und der Erkrankungsdauer in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED sowie in den Subgruppen von Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Colitis indeterminata. Zusätzlich erfolgte eine Eingruppierung anhand des Geschlechtes der Patienten.

3.1.2 CED-Lokalisation

Es wurden verschiedene Lokalisationen des Befalls der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei den Patienten festgestellt. Die Beschreibung des Befalls wurde anhand der Diagnose eingeteilt.

3.1.2.1 Morbus Crohn

- Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm:

In der untersuchten Stichprobe war die Krankheit bei einer Patientin mit MC in der Mundhöhle lokalisiert. 10 Patienten (4 Männer, 6 Frauen) mit MC hatten eine Manifestation im Bereich des Ösophagus. Im Magen wurde die Erkrankung bei 22 MC-Patienten (14 Männer, 8 Frauen) festgestellt. 24 Patienten (12 Männer, 12 Frauen) mit MC litten an CED-Läsionen im Bereich des Duodenums. Der Dünndarm war bei 82 Männern und 96 Frauen mit MC betroffen (Abbildung 3.3).

- Kolon, Pankolitis:

194 Patienten (89 Männer, 105 Frauen) zeigten einen Befall vom Dickdarm. In der Gesamtpatientengruppe wurde diese Lokalisation am häufigsten bei Frauen mit MC (105 Fälle) diagnostiziert (Abbildung 3.3).

Bei 26 Patienten mit MC zeigte sich das gesamte Kolon betroffen. Die Zahl der Männer und Frauen war gleich (jeweils 13 Patienten) (Abbildung 3.3).

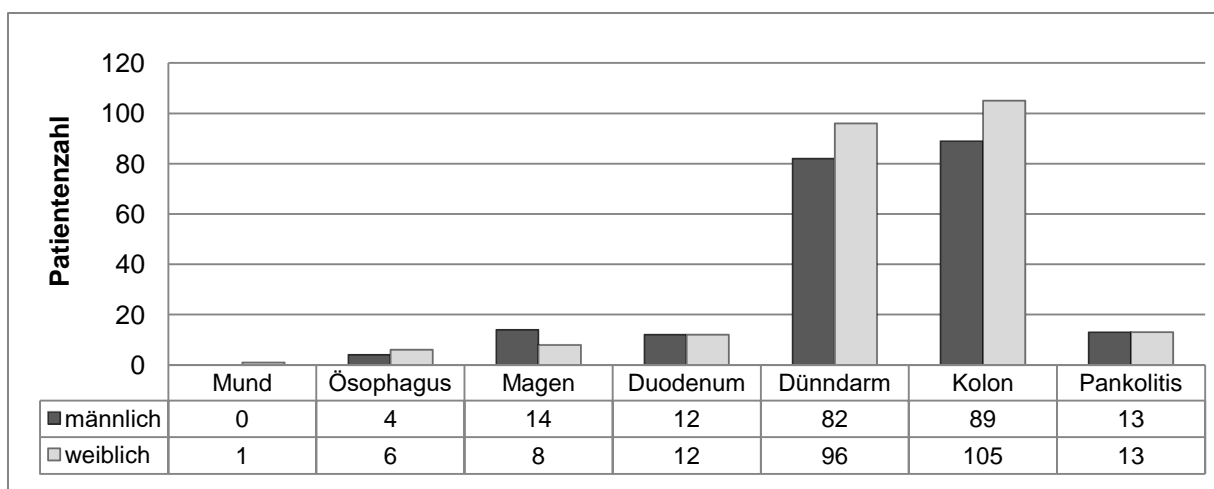


Abbildung 3.3 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn und verschiedenen CED-Lokalisationen.

3.1.2.2 Colitis ulcerosa

- Proktitis, Linksseitenkolitis, Pankolitis:

CU wurde in der Gesamtgruppe bei 109 Patienten diagnostiziert. In dieser Gruppe hatten 40 Patienten im Krankheitsverlauf eine Pankolitis. In der Gesamtprobe waren Frauen mit CU am häufigsten von einer Pankolitis betroffen (22 Fälle). Die Zahl der Männer mit CU, die eine Pankolitis entwickelten, lag bei 18 (Abbildung 3.4).

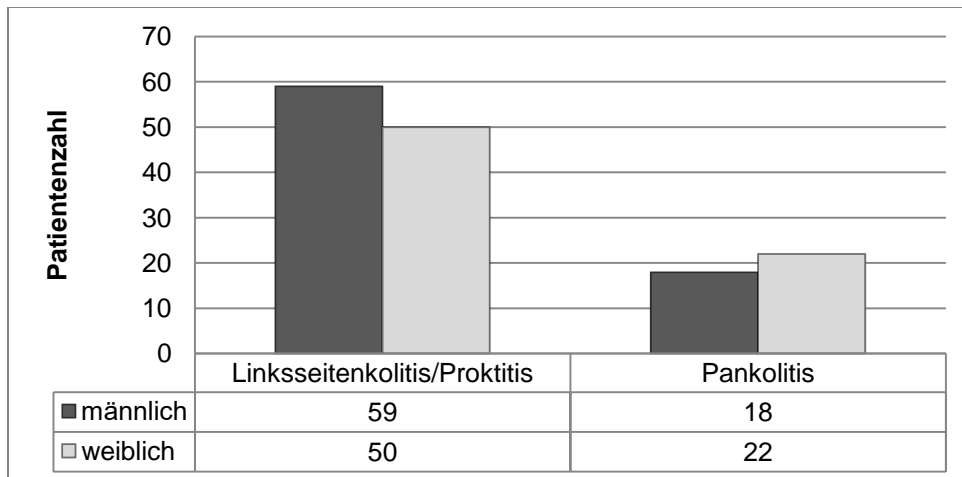


Abbildung 3.4 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa und Linksseitenkolitis/Proktitis. Zudem Zahl der Männer und Frauen, die im Krankheitsverlauf eine Pankolitis hatten.

3.1.2.3 Colitis indeterminata:

- Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm:

Es wurden keine Patienten mit CI, die eine Manifestation im Bereich der Mundhöhle, des Ösophagus, des Duodenums oder des Dünndarms hatten, gefunden. Im Magen wurde die Erkrankung bei 2 Männern mit CI diagnostiziert (Abbildung 3.5).

- Kolon, Pankolitis:

Bei 14 Patienten (8 Männer, 6 Frauen) mit CI wurde die Erkrankung im Kolon erkannt, davon hatten 8 Betroffene eine Pankolitis (4 Männer, 4 Frauen) (Abbildung 3.5).

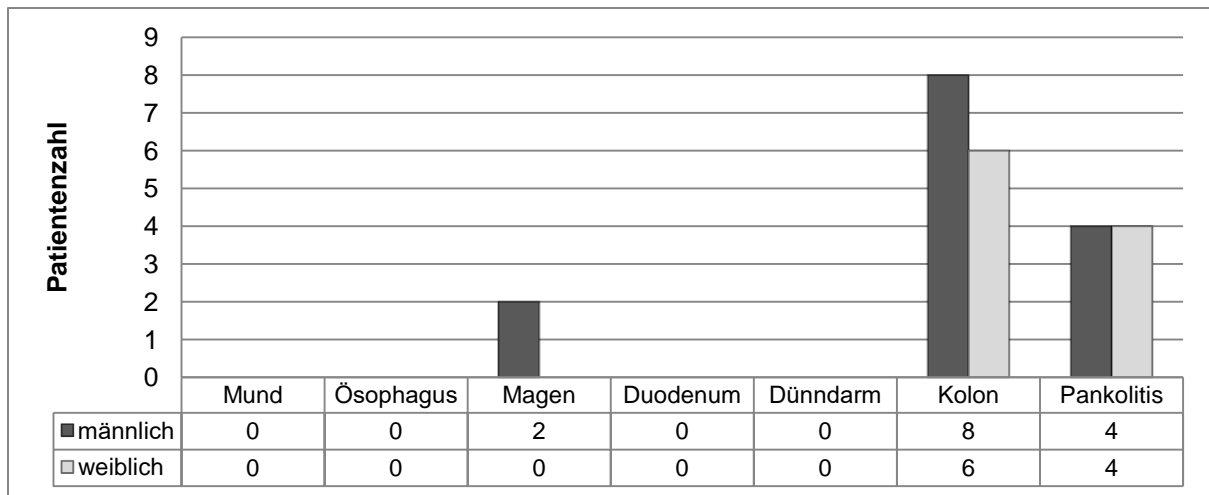


Abbildung 3.5 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata und verschiedenen CED-Lokalisationen.

3.1.3 Extraintestinale Manifestationen

Die Krankheiten manifestierten sich bei vielen Patienten auch extraintestinal, wie zum Beispiel im Augen- (Iritis, Uveitis, konjunktivale Ulzerationen) und Hautbereich (Erythema nodosum, noduläre Vaskulitis, Pyoderma gangrenosum). Außerdem wurden bei Patienten eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Arthralgien oder Sakroilitis diagnostiziert.

Die genannten Prozentzahlen berufen sich auf die Gesamtpatientengruppe.

3.1.3.1 Augenbeteiligung

Bei 7 Patienten wurde eine Iritis diagnostiziert, davon bei 5 mit MC (2 Männer, 3 Frauen) und bei 2 Frauen mit CU. Eine Uveitis wurde bei insgesamt 4 Patienten erkannt, 3 davon hatten als Haupterkrankung MC (1 Mann, 2 Frauen) und eine Frau litt an CU. Bei einer Frau mit CU wurden konjunktivale Ulzerationen festgestellt (Tabelle 3.2).

	Iritis Patientenzahl (Prozentzahl)	Uveitis Patientenzahl (Prozentzahl)	Konjunktivale Ulzerationen Patientenzahl (Prozentzahl)
Gesamte Patientengruppe	7 (2,10 %)	4 (1,20 %)	1 (0,30 %)
- männlich	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)	0 (0 %)
- weiblich	5 (1,50 %)	3 (0,90 %)	1 (0,30 %)
Morbus Crohn	5 (1,50 %)	3 (0,90 %)	0 (0 %)
- männlich	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)	0 (0 %)
- weiblich	3 (0,90 %)	2 (0,60 %)	0 (0 %)
Colitis ulcerosa	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)	1 (0,30 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)	1 (0,30 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 3.2 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit verschiedenen Formen der Augenbeteiligung in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).

3.1.3.2 Hautbeteiligung

17 Patienten (davon 15 Frauen) hatten als eine extraintestinale Manifestation ein Erythema nodosum. Davon wurde die Krankheit bei 12 Betroffenen mit MC (2 Männer, 10 Frauen), 4 Frauen mit CU und einer Frau mit CI gesehen. Pyoderma gangrenosum wurde bei 2 Frauen mit CU diagnostiziert. Außerdem konnte bei einem Mann mit MC eine noduläre Vaskulitis beobachtet werden (Tabelle 3.3).

	Erythema nodosum Patientenzahl (Prozentzahl)	Pyoderma gangrenosum Patientenzahl (Prozentzahl)	Noduläre Vaskulitis Patientenzahl (Prozentzahl)
Gesamte Patientengruppe	17 (5,10 %)	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)
- männlich	2 (0,60 %)	0 (0 %)	1 (0,30 %)
- weiblich	15 (4,50 %)	2 (0,60 %)	0 (0 %)
Morbus Crohn	12 (3,60 %)	0 (0 %)	1 (0,30 %)
- männlich	2 (0,60 %)	0 (0 %)	1 (0,30 %)
- weiblich	10 (3,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Colitis ulcerosa	4 (1,20 %)	2 (0,60 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	4 (1,20 %)	2 (0,60 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	1 (0,30 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (0,30 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 3.3 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit verschiedenen Formen der Hautbeteiligung in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).

3.1.3.3 Primär sklerosierende Cholangitis

Diese extraintestinale Manifestation wurde bei 10 Patienten diagnostiziert, 8 davon hatten CU (5 Männer, 3 Frauen) und 2 MC (nur Frauen) (Tabelle 3.4).

	PSC Patientenzahl (Prozentzahl)
Gesamte Patientengruppe	10 (3,00 %)
- männlich	5 (1,50 %)
- weiblich	5 (1,50 %)
Morbus Crohn	2 (0,60 %)
- männlich	0 (0 %)
- weiblich	2 (0,60 %)
Colitis ulcerosa	8 (2,40 %)
- männlich	5 (1,50 %)
- weiblich	3 (0,90 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)

Tabelle 3.4 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).

3.1.3.4 Periphere Arthralgien, Sakroilitis

56 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen berichteten über periphere Arthralgien (17 Männer, 39 Frauen). Meistens zeigte sich dieses Symptom bei MC-Patienten (13 Männer, 35 Frauen). Außerdem klagten 6 Patienten mit CU (3 Männer, 3 Frauen) und 2 mit CI (1 Mann, 1 Frau) darüber. Sakroilitis wurde bei 3

Patienten mit CED diagnostiziert, davon bei 2 Frauen mit MC und einer Frau mit CI (Tabelle 3.5).

	Periphere Arthralgien	Sakroilitis
	Patientenzahl	Patientenzahl
	(Prozentzahl)	(Prozentzahl)
Gesamte Patientengruppe	56 (16,82 %)	3 (0,90 %)
- männlich	17 (5,11 %)	0 (0 %)
- weiblich	39 (11,71 %)	3 (0,90 %)
Morbus Crohn	48 (14,41 %)	2 (0,60 %)
- männlich	13 (3,90 %)	0 (0 %)
- weiblich	35 (10,51 %)	2 (0,60 %)
Colitis ulcerosa	6 (1,80 %)	0 (0 %)
- männlich	3 (0,90 %)	0 (0 %)
- weiblich	3 (0,90 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)
- männlich	1 (0,30 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (0,30 %)	1 (0,30 %)

Tabelle 3.5 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit Gelenkbeschwerden (periphere Arthralgien, Sakroilitis) in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).

3.1.4 Komplikationen (Abszess, Stenose, Fistel)

Bei 107 Patienten wurden verschiedene Fisteln zwischen Gastrointestinaltrakt und benachbarten Organen diagnostiziert, vor allem bei MC-Patienten (46 Männer, 55 Frauen). Diese Komplikation konnte jedoch auch bei 3 Patienten mit CU (1 Mann, 2 Frauen) und 3 Patienten mit CI (2 Männer, 1 Frau) festgestellt werden. Die zweithäufigste Komplikation war die Entstehung von Stenosen (45 Männer, 59 Frauen). Dieses Problem betraf 98 Patienten mit MC (42 Männer, 56 Frauen) sowie 5 Patienten mit CU (2 Männer, 3 Frauen) und einen Mann mit CI.

Zudem wurden verschiedene Abszesse bei 85 Patienten diagnostiziert (36 Männer, 49 Frauen). 81 Patienten mit MC (35 Männer, 46 Frauen), 2 Frauen mit CU sowie 2 Patienten mit CI (1 Mann, 1 Frau) waren betroffen (Tabelle 3.6).

	Abszess/-e Patientenzahl (Prozentzahl)	Stenose/-n Patientenzahl (Prozentzahl)	Fistel/-n Patientenzahl (Prozentzahl)
Gesamte Patientengruppe	85 (25,53 %)	104 (31,23 %)	107 (32,13 %)
- männlich	36 (10,81 %)	45 (13,51 %)	49 (14,71 %)
- weiblich	49 (14,71 %)	59 (17,72 %)	58 (17,42 %)
Morbus Crohn	81 (24,32 %)	98 (29,43 %)	101 (30,33 %)
- männlich	35 (10,51 %)	42 (12,61 %)	46 (13,81 %)
- weiblich	46 (13,81 %)	56 (16,82 %)	55 (16,52 %)
Colitis ulcerosa	2 (0,60 %)	5 (1,50 %)	3 (0,90 %)
- männlich	0 (0 %)	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)
- weiblich	2 (0,60 %)	3 (0,90 %)	2 (0,60 %)
Colitis indeterminata	2 (0,60 %)	1 (0,30 %)	3 (0,90 %)
- männlich	1 (0,30 %)	1 (0,30 %)	2 (0,60 %)
- weiblich	1 (0,30 %)	0 (0 %)	1 (0,30 %)

Tabelle 3.6 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit verschiedenen Komplikationen (Abszess/-e, Stenose/-n, Fistel/-n) in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).

3.1.5 Operationen

Im Laufe der Erkrankungen mussten Patienten aus verschiedenen Gründen, meistens aufgrund ihrer CED, operiert werden. In der vorliegenden Dokumentation waren bei den einzelnen Operationen oft mehr als eine Operationsindikation erwähnt. In der Gesamtgruppe von MC-Patienten wurden 142 von 210 Patienten (67,62 %) mindestens einmal operiert, davon 64 Männer und 78 Frauen. Unter den CU-Patienten mussten 12 von 109 Betroffenen (11,00 %; 6 Männer, 6 Frauen) im Laufe der Erkrankung operativ versorgt werden. Laut den vorhandenen Daten wurde nur ein Mann von 14 Patienten (7,14 %) mit CI operiert.

Die Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung (Ende Jahr 2019) der operierten Patienten mit CED lag zwischen 1 und 30 Jahren mit einem Durchschnittswert von 13,80 Jahren (Median 13,00 Jahre).

Die genannten Prozentzahlen berufen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der beschriebenen Subgruppe.

3.1.5.1 Ileozökalresektion

Eine Resektion des ileocecalen Übergangs musste bei 78 MC-Patienten (40 Männer, 38 Frauen) durchgeführt werden. In dieser Gruppe gab es 20 Patienten (15 Männer, 5 Frauen), bei denen es bis Ende der Datenerfassung die einzige Operation war. Laut der vorhandenen Daten wurden verschiedenen Operationsgründe genannt – Fisteln (6 Männer, 3 Frauen), Stenosen (6 Männer, 1 Frau), eine ausgeprägte Entzündung (2 Männer, 1 Frau), Therapieversagen (2 Frauen), Abszesse (1 Mann, 1 Frau), ein Ileus (1 Mann, 1 Frau), eine Perforation (1 Mann) und ein Konglomerattumor (1 Mann). Bei 2 Männern war die Indikation zur Ileozökalresektion nicht zu eruieren.

Die restlichen 58 Patienten (25 Männer, 33 Frauen), bei denen eine Ileozökalresektion durchgeführt worden ist, hatten auch andere Operationen. Die Gründe der Operationen sind in der Tabelle 3.7 gezeigt.

Bei 11 Patienten (3 Männer, 8 Frauen) wurde auch in dem untersuchten Zeitraum eine rechtsseitige Hemikolektomie vorgenommen. Eine linksseitige Hemikolektomie wurde außer einer Ileozökalresektion bei einem Patienten durchgeführt. Das Colon sigmoideum musste bei 9 Patienten (6 Männer, 3 Frauen) entfernt werden. Außerdem hatten 12 Patienten (5 Männer, 7 Frauen) Abszess-Operationen und bei 17 (7 Männer, 10 Frauen) mussten Fisteln operativ versorgt werden. Bei 20 Patienten (7 Männer, 13 Frauen) wurden verschiedene Engstellen im Bereich des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert, die entweder endoskopisch oder operativ versorgt wurden. 26 Patienten (15 Männer, 9 Frauen) mussten zusätzlich aus anderen Gründen operiert werden. Nicht immer waren die Operationstypen in der vorliegenden Dokumentation zu eruieren, sodass die einer gemeinsamen Gruppe „andere Operationen“ zugeteilt wurden, meistens waren das Kolonteilresektionen. Diese Gruppe wurde im Subkapitel 3.1.5.10 genauer beschrieben.

	nur ileozökal- resektion	ileozökal- resektion + eine andere OP	ileozökal- resektion + 2 andere OPs	ileozökal- resektion + > 2 andere OPs
	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=20)	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=33)	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=15)	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=10)
Diagnose:				
Morbus Crohn	20 (100 %)	33 (100 %)	15 (100 %)	10 (100 %)
- männlich	15 (75,00 %)	14 (42,42 %)	6 (40,00 %)	5 (50,00 %)
- weiblich	5 (25,00 %)	19 (57,58 %)	9 (60,00 %)	5 (50,00 %)
Colitis ulcerosa	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
-männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gründe:				
Fistel/-n	9 (45,00 %)	14 (42,42 %)	8 (53,33 %)	8 (80,00 %)
-männlich	6 (30,00 %)	7 (21,21 %)	4 (26,67 %)	4 (40,00 %)
- weiblich	3 (15,00 %)	7 (21,21 %)	4 (26,67 %)	4 (40,00 %)
Abszess/-e	2 (10,00 %)	6 (18,18 %)	5 (33,33 %)	5 (50,00 %)
-männlich	1 (5,00 %)	2 (6,06 %)	2 (13,33 %)	3 (30,00 %)
- weiblich	1 (5,00 %)	4 (12,12 %)	3 (20 %)	2 (20,00 %)
Stenose/-e	7 (35,00 %)	13 (39,39 %)	7 (46,67 %)	9 (90,00 %)
-männlich	6 (30,00 %)	4 (12,12 %)	2 (13,33 %)	4 (40,00 %)
- weiblich	1 (5,00 %)	9 (27,27 %)	5 (33,33 %)	5 (50,00 %)
Perforation	1 (5,00 %)	2 (6,06 %)	2 (13,33 %)	0 (0 %)
-männlich	1 (5,00 %)	1 (3,03 %)	1 (6,67 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	1 (3,03 %)	1 (6,67 %)	0 (0 %)
Konglomerattumor	1 (5,00 %)	3 (9,09 %)	2 (13,33 %)	1 (10,00 %)
-männlich	1 (5,00 %)	0 (0 %)	1 (6,67 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	3 (9,09 %)	1 (6,67 %)	1 (10,00 %)
Kolonkarzinom	0 (0 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
-männlich	0 (0 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Ileus/Subileus	2 (10 %)	3 (9,09 %)	0 (0 %)	1 (10,00 %)
-männlich	1 (5,00 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	1 (10,00 %)
- weiblich	1 (5,00 %)	2 (6,06 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ausgeprägte Entzündung	3 (15,00 %)	3 (9,09 %)	2 (13,33 %)	1 (10,00 %)
- männlich	2 (10 %)	0 (0 %)	1 (6,67 %)	1 (10,00 %)
- weiblich	1 (5,00 %)	3 (9,09 %)	1 (6,67 %)	0 (0 %)
Therapieversagen	2 (10,00 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
-männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	2 (10,00 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Unklar	2 (10,00 %)	9 (27,27 %)	4 (26,67 %)	1 (10,00 %)
-männlich	2 (10,00 %)	4 (12,12 %)	2 (13,33 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	5 (15,15 %)	2 (13,33 %)	1 (10,00 %)

Tabelle 3.7 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe unter den Männern und Frauen mit CED, bei denen eine Ileozökalresektion und ggf. eine/mehrere andere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.

3.1.5.2 Rechtsseitige Hemikolektomie

Eine rechtsseitige Hemikolektomie betraf 27 Patienten mit MC (9 Männer, 18 Frauen). Bei 6 Probanden (2 Männer, 4 Frauen) war das die einzige Operation. In diesen Fällen wurden folgende Gründe genannt: ein Kolonkarzinom (2 Männer), Fisteln (1 Frau), Stenosen (1 Frau), eine Perforation (1 Frau) und ein Konglomerattumor (1 Frau). Bei einer Frau war der Grund der Operation laut der vorliegenden Dokumentation nicht zu eruieren.

In dieser Subgruppe wurden bei 21 Patienten (7 Männer, 14 Frauen) Operationen zusätzlich an anderen Stellen durchgeführt. Wie bereits in dem vorherigen Subkapitel erwähnt, ist bei 11 Patienten auch die Ileozökalregion entfernt worden. 2 Patienten (1 Frau, 1 Mann) hatten außer einer rechtsseitigen auch eine linksseitige Hemikolektomie, 1 Mann eine Sigmaresektion und eine Frau eine Rektumresektion. Eine endoskopische und operative Versorgung der Stenosen im Gastrointestinaltrakt wurde bei 6 Patienten (1 Mann, 5 Frauen) durchgeführt. Abszesse mussten bei 6 Probanden (4 Männer, 2 Frauen) operativ versorgt werden. 9 Patienten (4 Männer, 5 Frauen) hatten verschiedene Fisteln, die operiert wurden. In dieser Subgruppe gab es auch 12 Betroffene (5 Männer, 7 Frauen), die anderen Operationen benötigten.

Die Operationsgründe sind in der Tabelle 3.8 dargestellt.

	nur Hemikolektomie rechts Patientenzahl (Prozentzahl) (n=6)	Hemikolektomie rechts + eine andere OP Patientenzahl (Prozentzahl) (n=5)	Hemikolektomie rechts + 2 andere OPs Patientenzahl (Prozentzahl) (n=8)	Hemikolektomie rechts + >2 andere OPs Patientenzahl (Prozentzahl) (n=8)
Diagnose:				
Morbus Crohn	6 (100 %)	5 (100 %)	8 (100 %)	8 (100 %)
- männlich	2 (33,33 %)	1 (20,00 %)	3 (37,50 %)	3 (37,50 %)
- weiblich	4 (66,67 %)	4 (80,00 %)	5 (62,50 %)	5 (62,50 %)
Colitis ulcerosa	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gründe:				
Fistel/-n	1 (16,67 %)	2 (40,00 %)	4 (50 %)	8 (100 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,50 %)	3 (37,50 %)
- weiblich	1 (16,67 %)	2 (40,00 %)	3 (37,50 %)	5 (62,50 %)
Abszess/-e	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (37,50 %)	4 (50,00 %)
-männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (25,00 %)	2 (25,00 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,50 %)	2 (25,00 %)
Stenose/-e	1 (16,67 %)	3 (60,00 %)	2 (25,00 %)	5 (62,50 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,50 %)	1 (12,50 %)
- weiblich	1 (16,67 %)	3 (60,00 %)	1 (12,50 %)	4 (50,00 %)
Perforation	1 (16,67 %)	2 (40,00 %)	1 (12,50 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (16,67 %)	2 (40,00 %)	1 (12,50 %)	0 (0 %)
Konglomerattumor	1 (16,67 %)	0 (0 %)	1 (12,50 %)	1 (12,50 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (16,67 %)	0 (0 %)	1 (12,50 %)	1 (12,50 %)
Kolonkarzinom	2 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	2 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Ileus/Subileus	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ausgeprägte Entzündung	0 (0 %)	2 (40,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	2 (40,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich				
Therapieversagen	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Unklar	1 (16,67 %)	2 (40,00 %)	3 (37,50 %)	1 (12,50 %)
- männlich	0 (0 %)	1 (20,00 %)	2 (25,00 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (16,67 %)	1 (20,00 %)	1 (12,50 %)	1 (12,50 %)

Tabelle 3.8 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe bei Männern und Frauen mit CED, bei denen eine rechtsseitige Hemikolektomie und ggf. eine/mehrere weitere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.

3.1.5.3 Linksseitige Hemikolektomie

Das linksseitige Kolon musste bei 6 Patienten mit MC (2 Männer, 4 Frauen) entfernt werden. In der untersuchten Gruppe gab es keinen Patienten, bei dem das die einzige Operation war. Der rechtsseitige Kolon musste zudem bei 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau) reseziert werden. Bei 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau) wurde auch eine Sigmaresektion durchgeführt und bei einem Mann eine Rektumresektion. 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau) wurden wegen Abszessen operiert und 2 Männer wegen Fisteln. Eine Frau wurde wegen Stenosen endoskopisch/operativ versorgt. Zudem gab es noch 2 Patientinnen, bei denen in dem untersuchten Zeitraum auch andere Operationen durchgeführt worden sind (Anlage eines Transversostoma, multiple Darmoperationen). Patienten aus dieser Gruppe mussten wegen Fisteln (2 Männer, 1 Frau), Therapieversagen (1 Mann, 2 Frauen), Stenosen (2 Frauen), einer ausgeprägten Entzündung (1 Mann, 2 Frauen), Abszessen (1 Mann, 1 Frau) und einer Perforation (1 Frau) operiert werden.

3.1.5.4 Subtotale Kolektomie

Eine subtotale Kolektomie wurde bei insgesamt 9 Patienten durchgeführt, davon 5 mit MC (1 Mann, 4 Frauen) und 4 mit CU (3 Männer, 1 Frau).

Bei MC-Patienten war das nie die einzige Operation. Es sind z. B. auch Fisteln- (2 Frauen) oder Abszess-Operationen (1 Frau) durchgeführt worden. Stenosen mussten bei 3 Patienten (2 Männer, 1 Frau) endoskopisch oder operativ versorgt werden. Zudem mussten 3 Patienten (1 Mann, 2 Frauen) an anderen, nicht näher definierten Stellen im Kolonbereich operiert werden.

Die Operationen bei MC-Patienten wurden wegen Fisteln (2 Frauen), Abszessen (2 Frauen), Stenosen (1 Mann, 1 Frau), eines Kolonkarzinoms (1 Mann) und einer ausgeprägten Entzündung (1 Frau) durchgeführt. Bei 2 Frauen waren die Operationsgründe nicht näher bezeichnet.

Bei 3 Patienten (2 Männer, 1 Frau) mit CU war eine subtotale Kolektomie die einzige Operation. Als Gründe wurden Perforation (1 Mann), eine ausgeprägte Entzündung (1 Mann) und Therapieversagen (1 Mann) genannt. Bei einer Frau war laut der vorliegenden Dokumentation der Operationsgrund unklar. In dieser Subgruppe gab es zudem einen Mann mit CU, bei dem in dem untersuchten Zeitraum zusätzlich eine Rektumresektion durchgeführt wurde. Als Operationsgründe wurden Stenose, eine ausgeprägte Entzündung und Therapieversagen erwähnt.

Die Operationsgründe sind in der Tabelle 3.9 gezeigt.

	nur subtotale Kolektomie Patientenzahl (Prozentzahl)	subtotale Kolektomie + eine andere OP Patientenzahl (Prozentzahl)	subtotale Kolektomie + 2 andere OPs Patientenzahl (Prozentzahl)	subtotale Kolektomie + >2 andere OPs Patientenzahl (Prozentzahl)
	(n=3)	(n=3)	(n=2)	(n=1)
Diagnose:				
Morbus Crohn	0 (0 %)	3 (100 %)	1 (50,00 %)	1 (100 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	3 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
Colitis ulcerosa	3 (100 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- männlich	2 (66,67 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Gründe:				
Fistel/-n	0 (0 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
Abszess/-e	0 (0 %)	2 (66,67 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
-männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	2 (66,67 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Stenose/-e	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	1 (100 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
Perforation	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Konglomerattumor	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Kolonkarzinom	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ileus/Subileus	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ausgeprägte				
Entzündung	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- männlich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Therapieversagen	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
-männlich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (50,00 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Unklar	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (100 %)

Tabelle 3.9 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe unter den Männern und Frauen mit CED, bei denen eine subtotale Kolektomie und ggf. eine/mehrere andere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.

3.1.5.5 Proktokolektomie

Die Proktokolektomie wurde bei 4 Patienten mit CU (2 Männer, 2 Frauen) durchgeführt. Bei allen Patienten war das die einzige Operation, die bis Ende 2019 durchgeführt wurde. Es wurden eine ausgeprägte Entzündung (2 Männer), ein Kolonkarzinom (1 Frau), malignomsuspekte Polypen (1 Frau) und Therapieversagen (1 Mann) als Operationsindikationen dokumentiert.

3.1.5.6 Sigmaresektion

Bei 16 Patienten wurde das Colon sigmoideum operativ entfernt, davon bei 15 Patienten mit MC (8 Männer, 7 Frauen) und einer Frau mit CU. Unter den MC-Patienten gab es zwei Patienten (1 Mann, 1 Frau), bei denen das der einzige operative Eingriff war. Als Gründe wurden maligne Polypen (1 Frau) und Stenosen (1 Mann) erwähnt.

Die restlichen 13 Patienten (7 Männer, 6 Frauen) wurden mehr als zweimal operiert (inklusive Sigmaresektion). Bei 9 Patienten ist auch die Ileozökalregion (6 Männer, 3 Frauen) entfernt worden. Bei einem Mann wurde eine rechtsseitige Hemikolektomie und bei 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau) eine linksseitige Hemikolektomie durchgeführt. Kombinationen von den genannten Operationen wurden bereits in den vorherigen Abschnitten detaillierter beschrieben.

Bei 4 Patienten (2 Männer, 2 Frauen) mussten die Stenosen im Gastrointestinaltrakt endoskopisch/operativ versorgt werden. Abszesse wurden bei 3 Untersuchten (2 Männer, 1 Frau) operiert. 3 Männer wurden auch wegen Fisteln operativ versorgt. In dieser Subgruppe gab es auch 4 Patienten (2 Männer, 2 Frauen), die wegen anderen Indikationen operiert werden mussten (z. B. Resektion des terminalen Ileums, Jejunumsegmentresektion).

Bei einer Frau mit CU musste das Sigma reseziert werden. Die genaue Indikation der Operation blieb unklar und es war die einzige Operation, die diese Patientin bis Ende 2019 hatte.

Die Operationsgründe sind in der Tabelle 3.10 dargestellt

	nur Sigmaresektion	Sigmaresektion + eine andere OP	Sigmaresektion + 2 andere OPs	Sigma- resektion + >2 andere OPs
	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=3)	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=6)	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=3)	Patientenzahl (Prozentzahl) (n=4)
Diagnose:				
Morbus Crohn	2 (66,67 %)	6 (100%)	3 (100 %)	4 (100 %)
- männlich	1 (33,33 %)	2 (33,33 %)	2 (66,67 %)	3 (75,00 %)
- weiblich	1 (33,33 %)	4 (66,67 %)	1 (33,33 %)	1 (25,00 %)
Colitis ulcerosa	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
-männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gründe:				
Fistel/-n	0 (0 %)	3 (50,00 %)	3 (100 %)	2 (50,00 %)
- männlich	0 (0 %)	2 (33,33 %)	2 (66,67 %)	2 (50,00 %)
- weiblich	0 (0 %)	1 (16,67 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)
Abszess/-e	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,33 %)	3 (75,00 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,33 %)	2 (50,00 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	1 (25,00 %)
Stenose/-e	1 (33,33 %)	1 (16,67 %)	2 (66,67 %)	3 (75,00 %)
- männlich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	1 (33,33 %)	2 (50,00 %)
- weiblich	0 (0 %)	1 (16,67 %)	1 (33,33 %)	1 (25,00 %)
Perforation	0 (0 %)	2 (33,33 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,33 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	2 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Konglomerattumor	0 (0 %)	1 (16,67 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	1 (16,67 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Kolonkarzinom	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Polyp	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ileus/Subileus	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (25,00 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (25,00 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ausgeprägte				
Entzündung	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,33 %)	1 (25,00 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,33 %)	1 (25,00 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Therapieversagen	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Unklar	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	1 (33,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 3.10 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe bei den Männern und Frauen mit CED, bei denen eine Sigmaresektion und ggf. eine/mehrere andere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.

3.1.5.7 Rektumresektion

Eine Rektumresektion wurde bei 4 MC-Patienten (2 Männer, 2 Frauen) sowie einem Mann mit CU durchgeführt. Bei zwei Patienten mit MC (1 Mann, 1 Frau) war das die einzige Operation. Bei beiden Patienten wurden als Indikationen Stenosen, eine ausgeprägte Entzündung und Therapieversagen genannt. Zwei andere MC-Patienten mussten außer einer Rektumresektion mehr als zweimal operiert werden. Bei einer Patientin wurden außerdem eine rechtsseitige Hemikolektomie, eine endoskopische/operative Versorgung der Engstellen im Gastrointestinaltrakt und andere Operationen (Ileotransversostomie, Resektion eines Konglomerattumors) durchgeführt. Bei einem Mann mit MC mussten das linke Kolon sowie Fisteln reseziert werden. Zu Operationsgründen gehörten: Fisteln (beide Patienten), eine ausgeprägte Entzündung (Mann), Therapieversagen (Mann) und Stenosen (Frau). Der Patient mit CU hatte zudem im Laufe der Erkrankung eine subtotale Kolektomie und es mussten bei ihm die Stenosen operativ/endoskopisch versorgt werden. Eine

ausgeprägte Entzündung, Stenosen und Therapieversagen dienten als Operationsgründe.

3.1.5.8 Abszess- und Fisteloperationen

Bei 29 Fällen (13 Männer, 16 Frauen) mussten die Abszesse operativ versorgt werden. Es wurde bei 27 Patienten mit MC (12 Männer, 15 Frauen), einer Frau mit CU und einem Mann mit CI dieser Eingriff vorgenommen. Bei 2 Patienten mit MC (1 Mann, 1 Frau), einer Frau mit CU sowie einem Mann mit CI waren das die einzigen Eingriffe, die bis Ende 2019 durchgeführt wurden. Die restlichen 25 Patienten (11 Männer, 14 Frauen) mussten öfters auch aus anderen Gründen operiert werden.

Fisteloperationen fanden bei 35 Patienten mit MC statt (14 Männer, 21 Frauen), davon 3 Männer nur wegen Fisteln. Der Rest der Patienten musste auch wegen anderen Gründen operativ versorgt werden.

Die Operationstypen, die auch bei den Patienten aus dieser Subgruppe durchgeführt worden sind, sind bereits in den vorherigen Abschnitten detailliert beschrieben.

3.1.5.9 Endoskopische oder operative Versorgung von Stenosen

Bei 41 Patienten (14 Männer, 27 Frauen) mussten Engstellen im Bereich des Gastrointestinaltrakts entweder endoskopisch oder operativ versorgt werden. Leider war es laut der vorliegenden Dokumentation nicht immer zu eruieren, ob die Eingriffe durch den Gastroenterologen oder den Chirurgen durchgeführt wurden. Deswegen wurden die Eingriffe in einer Gruppe zusammenbeschrieben.

In der Gesamtpopulation wurden bei 6 Patienten (1 Mann, 5 Frauen) nur die Stenosen versorgt und keine anderen Operationen durchgeführt. Bei den restlichen 35 Patienten wurden zudem andere Operationen durchgeführt, die bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnt wurden.

3.1.5.10 Andere Operationen

55 Patienten (28 Männer, 27 Frauen) wurden auch anderen Operationen (in den früheren Subkapiteln nicht erwähnt) im Bereich des Gastrointestinaltrakts

untergezogen, davon 54 Patienten mit MC (27 Männer, 27 Frauen) und ein Mann mit CU.

Nicht immer waren die genauen Operationsberichte einzusehen, sodass auf eine genaue Datenauswertung mit Beschreibung der Operationstypen verzichtet wurde. Meistens waren es Darmoperationen mit verschiedenen Darmsegmentresektionen.

3.1.6 Begleiterkrankungen

Die Patienten wurden zudem hinsichtlich relevanter Begleiterkrankungen analysiert.

3.1.6.1 Kardiale Vorerkrankungen

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden auch kardiale Vorerkrankungen festgestellt. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 34 Patienten diagnostiziert, meistens bei MC-Betroffenen (11 Männer, 12 Frauen). Außerdem wurde die Diagnose bei 11 Patienten mit CU (9 Männer, 2 Frauen) gestellt. Eine koronare Herzerkrankung wurde bei 6 Patienten erkannt. 4 Männer litten an CU und 2 an MC. Als Komplikation bekamen 2 Männer mit MC einen Myokardinfarkt. Zusätzlich wurde dieses akute Ereignis bei einer Frau mit MC diagnostiziert. Die Herzrhythmusstörungen im Sinne von Vorhofflimmern wurden bei 9 Patienten beobachtet. Meistens waren die Patienten mit CU (5 Männer, 2 Frauen) betroffen. Außerdem wurde die Erkrankung bei 2 Männern mit MC diagnostiziert.

3.1.6.2 Autoimmunerkrankungen

Eine Hashimoto-Thyreoiditis wurde bei 8 Patienten diagnostiziert (4 Männer, 4 Frauen). Davon waren 5 MC-Patienten (2 Männer, 3 Frauen), 2 mit CU (1 Mann, 1 Frau) sowie ein Mann mit CI betroffen.

Zudem wurde bei 2 Frauen mit MC ein Morbus Basedow festgestellt.

Bei 3 Patienten mit MC (1 Mann, 2 Frauen) wurde ein systemischer Lupus erythematosus (SLE) erkannt.

Bei einem Mann mit MC und einem Mann mit CU ist eine autoimmune Leber-/Gallenwegserkrankung, a. e. ein Overlap-Syndrom AIH/PSC diagnostiziert worden. Diese Patienten wurden auch im Subkapitel 3.1.3.3 erwähnt.

6 Patienten erhielten Psoriasis als Diagnose, davon 5 mit MC (4 Männer, 1 Frau) sowie ein Mann mit CU.

3.1.6.3 Diabetes mellitus Typ 2

14 Patienten mussten wegen Diabetes mellitus Typ 2 therapiert werden. In dieser Gruppe befanden sich 8 MC-Patienten (5 Männer, 3 Frauen), 5 mit CU (3 Männer, 2 Frauen) sowie ein Mann mit CI.

3.1.6.4 Infektionskrankheiten

In der untersuchten Gruppe wurde bei 2 Patienten mit MC (1 Mann, 1 Frau) eine offene Lungentuberkulose in der Vergangenheit diagnostiziert und therapiert. Zudem wurde anhand der Labordiagnostik (Tuberkulose-ELISpot) bei 11 Patienten (5 Männer, 6 Frauen) eine latente Tuberkulose festgestellt. In dieser Subgruppe hatten 8 (3 Männer, 5 Frauen) MC und 2 CU (1 Mann, 1 Frau). Bei einem Mann war CI bekannt. Bei einer Frau mit CI zeigte sich der Laborbefund (Tuberkulose-ELISpot) grenzwertig.

Bei 18 Patienten mit CED wurde eine *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) festgestellt. Es wurden 10 Patienten mit MC (5 Männer, 5 Frauen), 6 mit CU (4 Männer, 2 Frauen) sowie 2 Männer mit CI gefunden.

Eine durch Cytomegalievirus verursachte Kolitis wurde bei 7 Patienten festgestellt. In dieser Gruppe befanden sich eine Frau mit MC, 3 Männer mit CI sowie 3 Patienten mit CU (2 Männer, 1 Frau).

3.1.6.5 Psychische Erkrankungen

Bei 20 Patienten wurden verschiedene psychische Erkrankungen (Depression, Persönlichkeitsstörung, bipolare dd schizoaffektive Störung, Anpassungsstörung oder Borderline Störung) diagnostiziert, davon bei 16 Patienten mit MC (6 Männer, 10 Frauen) sowie bei 4 Patienten mit CU (2 Männer, 2 Frauen).

Am häufigsten wurde eine Depression in der Stichprobe (16 Fälle) diagnostiziert, vor allem bei MC-Patienten (4 Männer, 8 Frauen). In der CU-Gruppe erhielten 2 Männer und 2 Frauen diese Diagnose. Eine Persönlichkeits- sowie eine Anpassungsstörung

sind bei je einem Mann mit MC erkannt worden. Bei einer Patientin mit MC wurde eine Borderline Störung diagnostiziert. Zudem hat eine Frau mit MC als Diagnose eine bipolare dd schizoaffektive Störung erhalten.

3.1.7 Präkanzerose Veränderungen

In der untersuchten Gruppe wurde bei 7 Patienten der V. a. IPMN (intraductal papillär muzinöse Neoplasie) im Bereich des Pankreas gestellt. Davon wurde bei 6 Patienten ein Seitengang-IPMN diagnostiziert. In dieser Subgruppe befanden sich 4 Patienten mit MC (1 Mann, 3 Frauen) und 2 mit CU (1 Mann, 1 Frau). Bei einem Mann mit CU wurde ein Hauptgangtyp gesehen (Abbildung 3.6).

Während der Gastroskopie wurde bei 2 Männern mit MC sowie einem Mann mit CU eine Barrett-Metaplasie im Ösophagusbereich diagnostiziert (Abbildung 3.6).

Im genitalen Trakt konnte bei 4 Patientinnen (2 mit MC und 2 mit CU) eine Cervixdysplasie (PAP III) erkannt werden (Abbildung 3.6). Eine Patientin mit CU und eine Patientin mit MC wurden vor der Diagnosestellung mit Azathioprin behandelt. Eine CU-Patientin wurde bis zur Erkennung der Cervixdysplasie mit verschiedenen Medikamenten (Infliximab, Vedolizumab, Azathioprin, Adalimumab) therapiert. Bei der Diagnosestellung war sie unter einer Therapie mit Tofacitinib. Eine MC-Patientin hatte keine CED-spezifischen Medikamenten erhalten, bevor bei ihr eine Cervixdysplasie erkannt wurde.

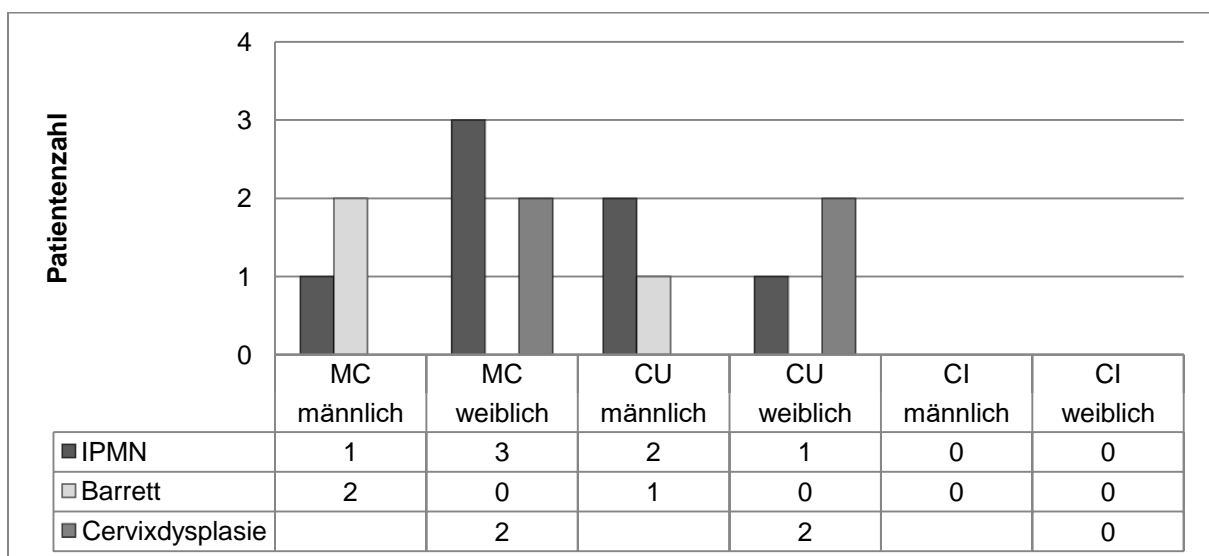


Abbildung 3.6 Zahl der verschiedenen präkanzerösen Läsionen in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED. Die Gruppe wurde zudem anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.

3.1.8 Nikotinkonsum und Ex-Nikotinkonsum

24 Patienten haben in dem untersuchten Zeitraum aktiv geraucht, davon 23 mit MC (14 Männer, 9 Frauen) und ein Mann mit CU (Abbildung 3.7). Laut der Dokumentation haben insgesamt 16 Patienten angegeben, dass sie in der Vergangenheit geraucht hatten. Bei 15 Patienten wurde MC (8 Männer, 7 Frauen) diagnostiziert. Zusätzlich wurde ein Ex-Nikotinabusus bei einem Mann mit CU vermerkt (Abbildung 3.8).

Anhand der verfügbaren Daten konnten leider die Packungsjahre (pack-years) nicht berechnet werden.

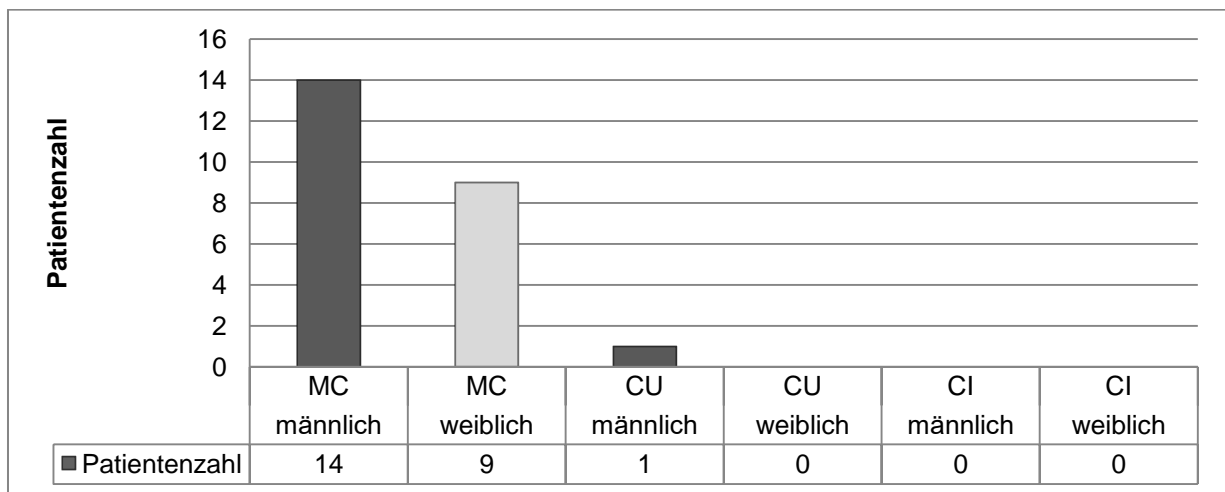


Abbildung 3.7 Zahl der Patienten mit CED, die in dem untersuchten Zeitraum aktiv geraucht haben. Die Gruppe wurde anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.

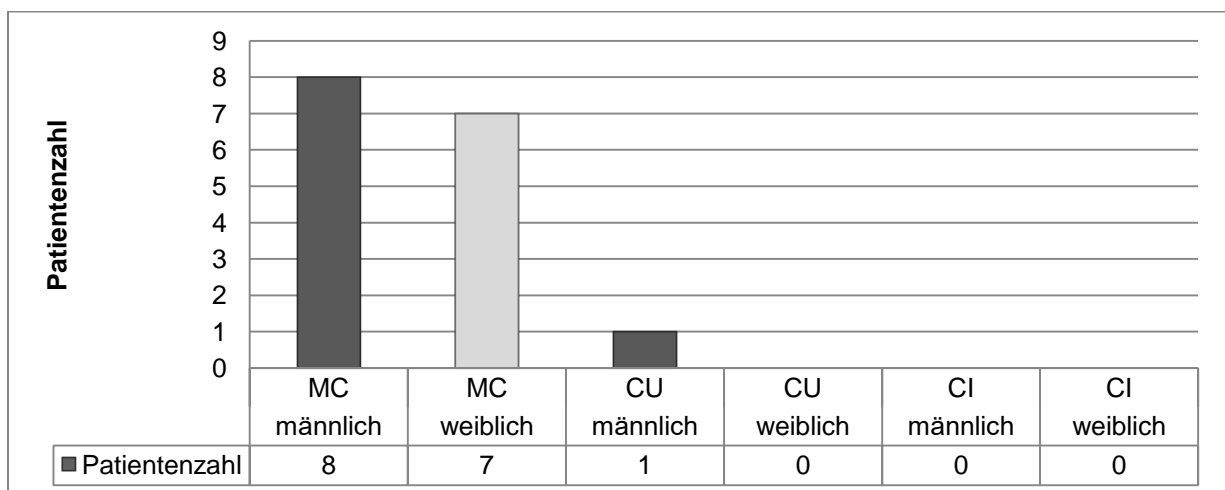


Abbildung 3.8 Zahl der Patienten mit CED, die in der Vergangenheit geraucht haben und zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung (Jahr 2019) nicht mehr rauchten. Die Gruppe wurde anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.

3.1.9 Akute Pankreatitis

22 Patienten aus der Gesamtpopulation hatten in der Vergangenheit eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung. Meistens waren Patienten mit MC (6 Männer, 8 Frauen) betroffen. Außerdem wurde die Diagnose bei 7 CU-Patienten (5 Männer, 2 Frauen) sowie bei einer Frau mit CI gestellt.

Laut der Dokumentation war die Erkrankung in 20 Fällen therapieinduziert, am häufigsten durch Azathioprin verursacht (16 Patienten). Bei 3 Patienten traten die Symptome nach der Einnahme von Mesalazin auf. Zu dieser Gruppe gehörten ein Mann mit MC sowie 2 Patienten mit CU (1 Mann, 1 Frau). Eine Pankreatitis wurde auch bei einem Mann mit CU unter der Therapie mit Aknenormin diagnostiziert (Abbildung 3.9 und Abbildung 3.10).

Als andere Ursachen (nicht-therapieinduziert) wurde bei einer Frau mit CI eine biliäre Pankreatitis bei Choledocholithiasis erwähnt. Zudem wurde in der analysierten Gruppe bei einem Patienten mit CU ein Pankreas divisum diagnostiziert und als Auslöser der akuten Pankreatitis genannt.

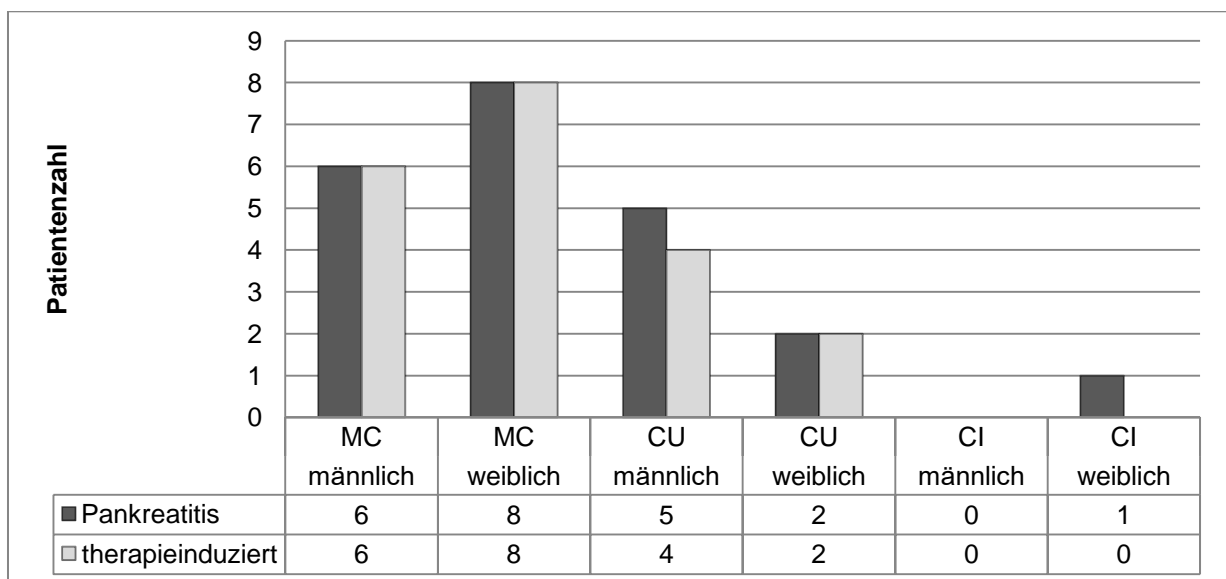


Abbildung 3.9 Zahl der Patienten mit CED, die eine akute Pankreatitis hatten sowie Zahl der Ereignisse, die therapieinduziert waren. Die Gruppe wurde zudem anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.

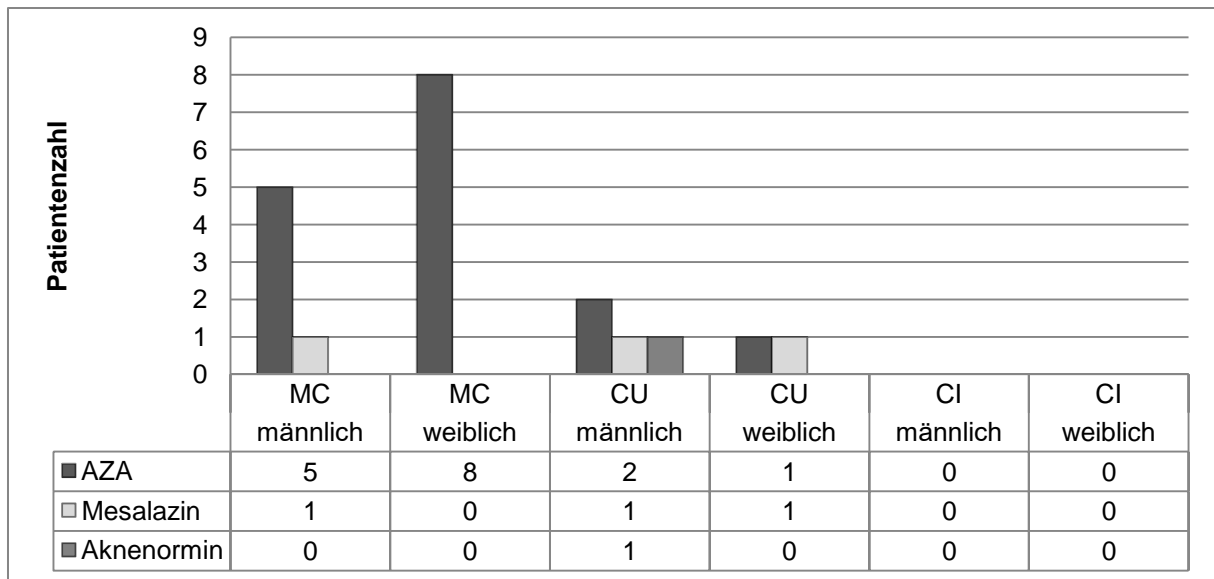


Abbildung 3.10 Zahl der Patienten mit CED und therapieinduzierter Pankreatitis. Die Gruppe wurde anhand der Ursachen der therapieinduzierten Pankreatitis, der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.

3.1.10 CED-Therapie

Die untersuchten Patienten wurden mit Medikamenten aus verschiedenen Gruppen (Glukokortikosteroide, Immunmodulatoren, Biologika) therapiert. In der Auswertung wurden die verwendeten Immunmodulatoren und Biologika sowie Zahl der verschriebenen Therapien analysiert. Zu Immunmodulatoren, die von den Patienten eingenommen wurden, gehörten: Azathioprin (AZA), Cyclosporin A (CycA), Interferon-alpha (IFN- α), 6-Mercaptopurin (6-MP), Methotrexat (MTX), Mycofenolat-Mofetil (Myc-Mof), Tacrolimus (Tacro) und Tofacitinib (TOFA) (Tabelle 3.11).

In den Therapieverläufen von Patienten wurden die genannten Biologika aufgelistet: Adalimumab (ADA), Certolizumab (CERTO), Golimumab (GOLI), Infliximab (INF), Ustekinumab (USTE) und Vedolizumab (VEDO) (Tabelle 3.11).

Certolizumab ist in Deutschland für die Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht zugelassen. Zwei Patienten haben diese Therapie wegen gleichzeitig bestehender rheumatischen Erkrankungen erhalten.

Die den Patienten verschriebenen Medikamente wurden bis Ende 2019 laut der vorliegenden Dokumentation ausgewertet. Manche Patienten haben jedoch die Behandlung in der gastroenterologischen Ambulanz der 3. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Augsburg früher (vor Ende Jahr 2019) abgebrochen. In dieser Situation war leider nicht möglich zu eruieren, ob und welches Medikament von den

Patienten weiter eingenommen wurde. In solchen Fällen wurden die Daten (Therapieverläufe) bis zur letzten Vorstellung in der Ambulanz/ letzten stationären Behandlung im Universitätsklinikum Augsburg analysiert.

Medikamentengruppe	Medikamentenname	Abkürzung
Immunmodulatoren (Immunmodul.)	Azathioprin	AZA
	Cyclosporin A	CycA
	Interferon-alpha* ¹	IFN-α
	6-Mercaptopurin	6-MP
	Methotrexat	MTX
	Mycophenolat-Mofetil	Myc-Mof
	Tacrolimus	Tacro
Biologika	Tofacitinib	TOFA
	Adalimumab	ADA
	Certolizumab* ²	CERTO
	Golimumab	GOLI
	Infliximab	INF
	Ustekinumab	USTE
Vedolizumab	VEDO	

Tabelle 3.11 Verwendete Medikamente (mit Abkürzungen) bei den Patienten mit CED. Jedes Medikament wurde zu einer der Medikamentengruppen (Immunmodulatoren/Biologika) zugeordnet. *¹ Keine CED-Therapie; *² – als CED-Therapie in Deutschland nicht zugelassen.

3.1.10.1 Morbus Crohn

Wie bereits erwähnt gab es in der untersuchten Stichprobe insgesamt 210 MC-Patienten. In dieser Gruppe wurden 54 Patienten (22 Männer, 32 Frauen) nur mit einem Immunmodulator therapiert, 31 (13 Männer, 18 Frauen) nur mit einem Biologikum und 102 (51 Männer, 51 Frauen) mit den verschiedenen Medikamenten aus den beiden Gruppen. Bei 23 Patientenfällen (11 Männer, 12 Frauen) wurden in den Therapieerläufen keine Arzneimitteln aus den zwei genannten Gruppen gefunden (Abbildung 3.11).

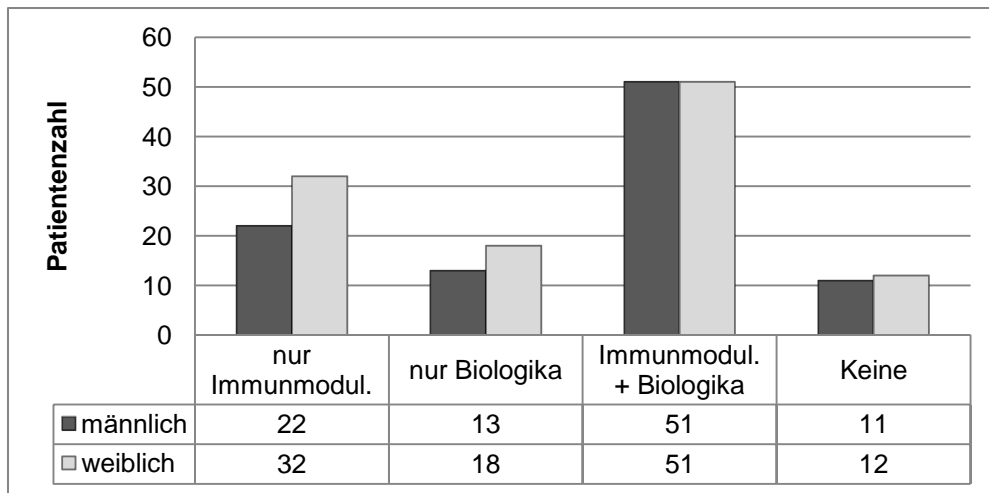


Abbildung 3.11 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die mit den Medikamenten aus zwei verschiedenen Gruppen und in verschiedenen Kombinationen oder mit keinem Medikamenten aus diesen Gruppen behandelt wurden.

Die Zahl der verschriebenen Immunmodulatoren war unterschiedlich – 113 MC-Patienten (49 Männer, 64 Frauen) haben bis Ende 2019 nur ein Immunmodulator bekommen, 38 Patienten (22 Männer, 16 Frauen) – 2 Medikamente, 5 Patienten (2 Männer, 3 Frauen) mehr als 2 verschiedene Präparate. Eine Frau hat in dem untersuchten Zeitraum 6 verschiedene Immunmodulatoren eingenommen (Abbildung 3.12).

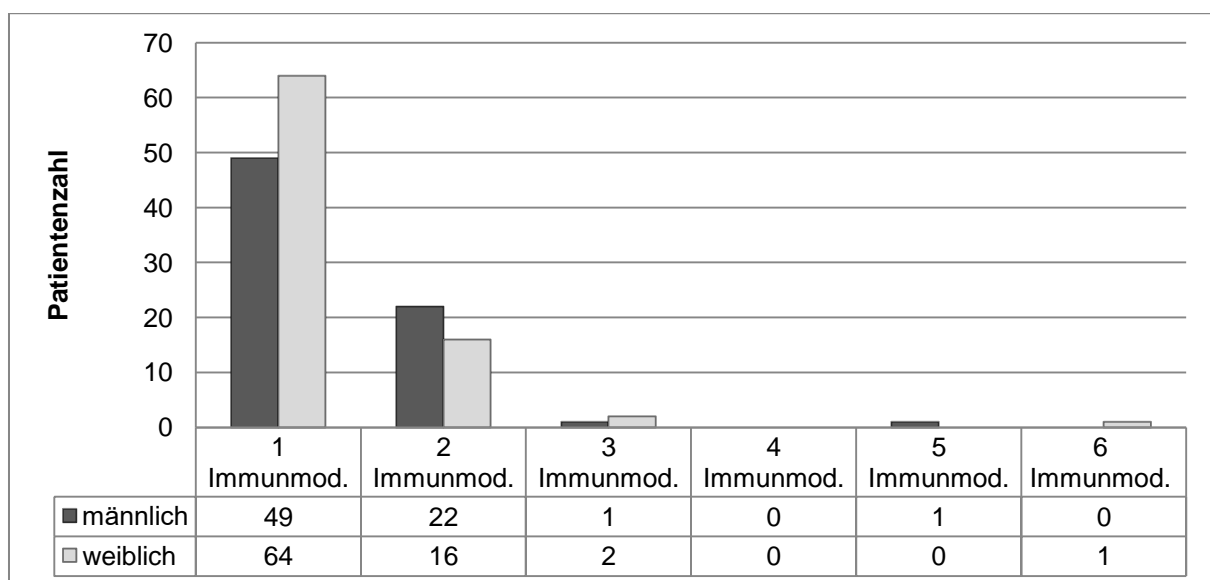


Abbildung 3.12 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die die unterschiedliche Anzahl von den Immunmodulatoren (Immunmod.) bekommen haben.

Aus der Gruppe von den Immunmodulatoren wurde am häufigsten Azathioprin verschrieben. Dieses Medikament bekamen bis Ende 2019 insgesamt 153 MC-Patienten (72 Männer, 81 Frauen). 6-Mercaptopurin wurde bei 32 Patienten (18 Männer, 14 Frauen) verwendet. 14 Untersuchten (6 Männer, 8 Frauen) erhielten Methotrexat, 4 (2 Männer, 2 Frauen) Interferon-alpha, 3 (2 Männer, 1 Frau) Cyclosporin A und 2 (1 Mann, 1 Frau) Mycophenolat-Mofetil. Außerdem wurde bei einer Frau Tacrolimus verordnet (Abbildung 3.13).

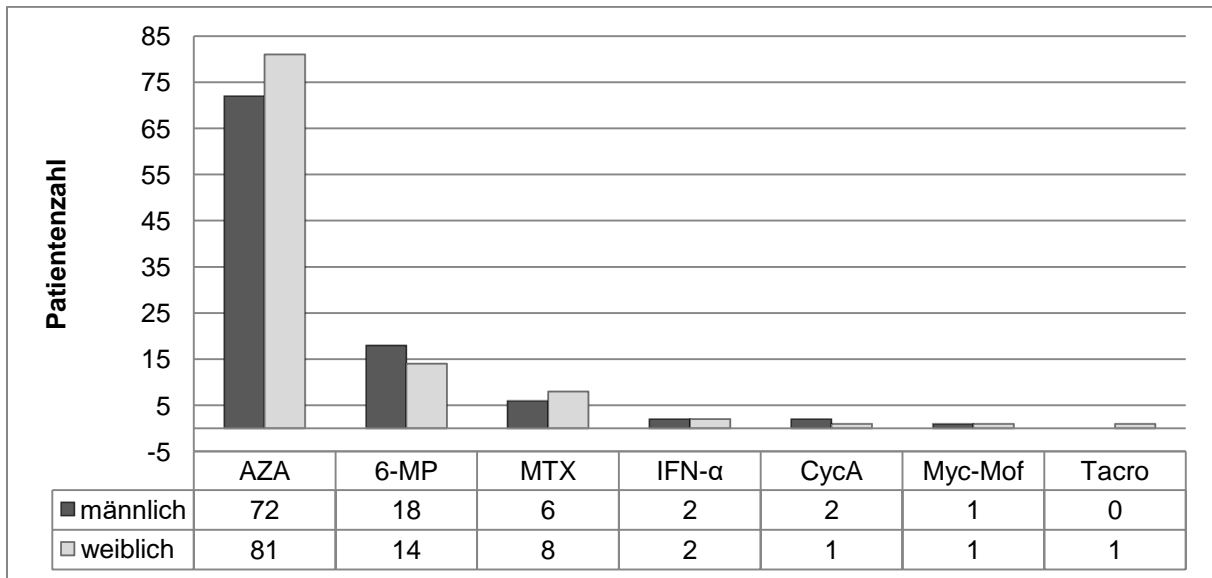


Abbildung 3.13 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die mit verschiedenen Immunmodulatoren behandelt wurden.

In der analysierten Subgruppe hatten 74 Patienten (31 Männer, 43 Frauen) nur ein Biologikum erhalten. 35 Patienten (19 Männer, 16 Frauen) bekamen 2 verschiedene Biologika und 24 Patienten (14 Männer, 10 Frauen) 3 oder 4 Medikamente (Abbildung 3.14).

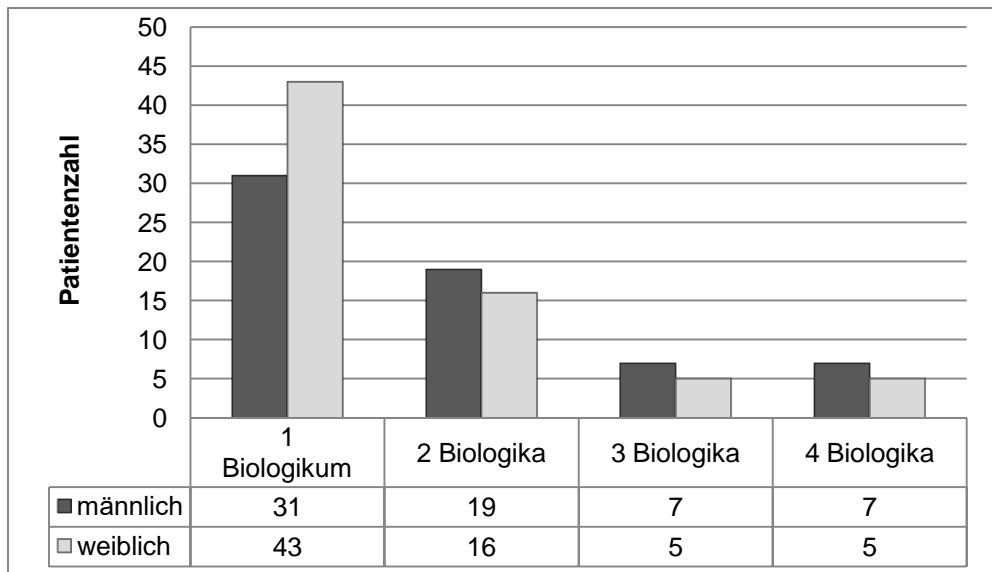


Abbildung 3.14 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die die unterschiedliche Anzahl von den Biologika bekommen haben.

Adalimumab war ein Biologikum, das in dieser Gruppe am häufigsten verwendet wurde (88 Patienten (48 Männer, 40 Frauen)). Danach kam Infliximab, das insgesamt 80 Patienten (36 Männer, 44 Frauen) gegeben wurde. Ustekinumab bekamen 38 MC-Erkrankte (22 Männer, 16 Frauen) und 20 Patienten (11 Männer, 9 Frauen) erhielten Vedolizumab als Therapie. In der untersuchten Gruppe gab es auch 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau), die mit Certolizumab behandelt wurden (Abbildung 3.15).

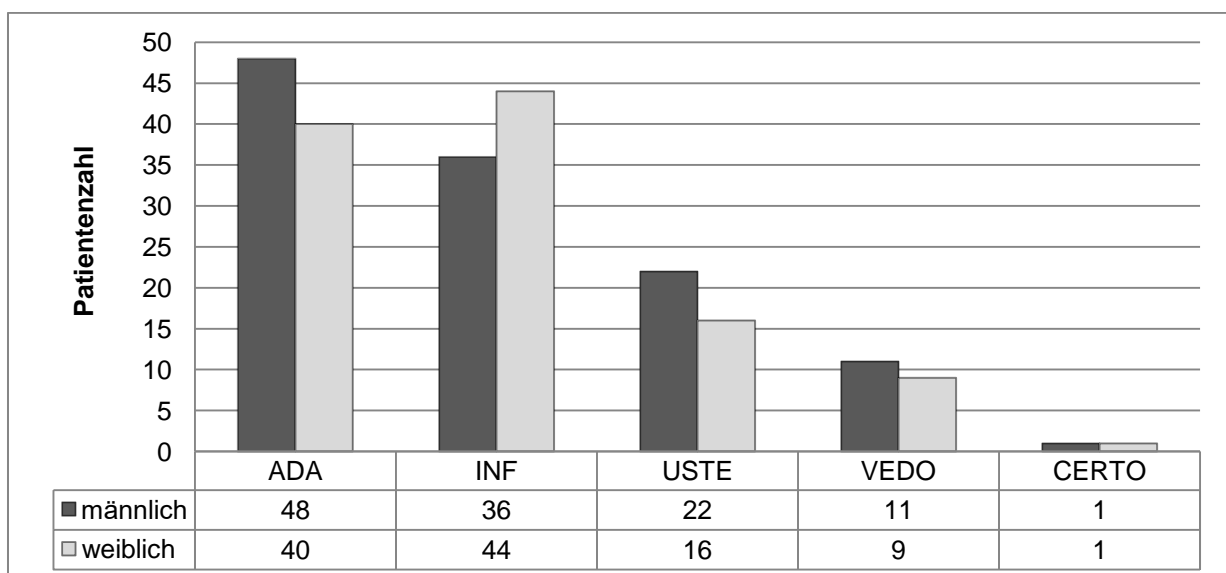


Abbildung 3.15 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die mit verschiedenen Biologika behandelt wurden.

3.1.10.2 Colitis ulcerosa

Unter 109 Patienten mit CU wurden 26 Patienten (14 Männer, 12 Frauen) nur mit Immunmodulatoren, 21 (14 Männer, 7 Frauen) nur mit den Biologika und 38 (17 Männer, 21 Frauen) mit den Medikamenten aus den beiden Gruppen behandelt. Laut der vorliegenden Dokumentation gab es 24 Patienten (14 Männer, 10 Frauen), die bis Ende 2019 ohne CED-spezifische Therapie blieben (Abbildung 3.16).

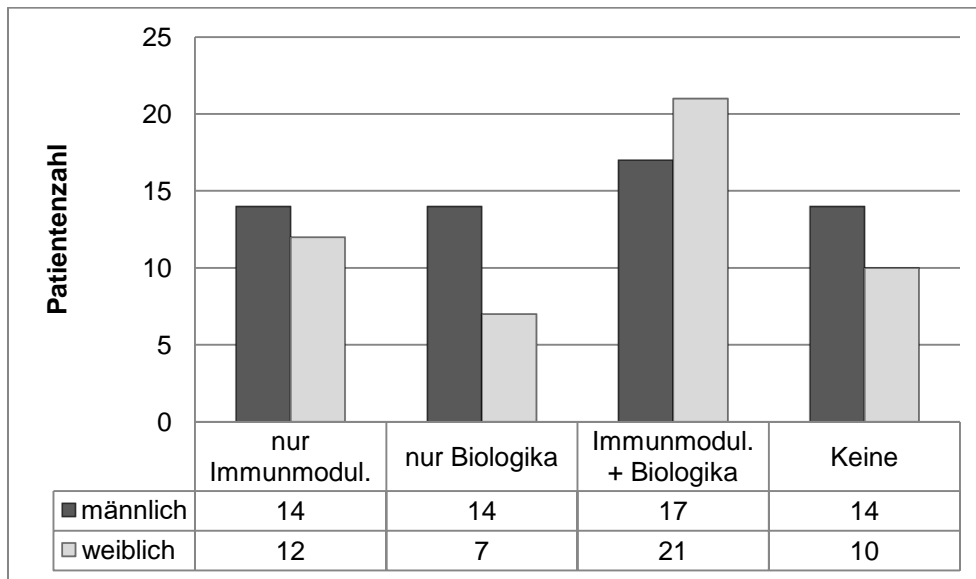


Abbildung 3.16 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die mit den Medikamenten aus zwei verschiedenen Gruppen und in verschiedenen Kombinationen oder mit keinem Medikamenten aus diesen Gruppen behandelt wurden.

In dem untersuchten Zeitraum erhielten 39 Patienten mit CU (15 Männer, 24 Frauen) nur einen Immunmodulator, 21 Patienten (15 Männer, 6 Frauen) zwei Präparate aus dieser Gruppe und 4 Patienten (1 Mann, 3 Frauen) mehr als 3 verschiedene Immunmodulatoren (Abbildung 3.17).

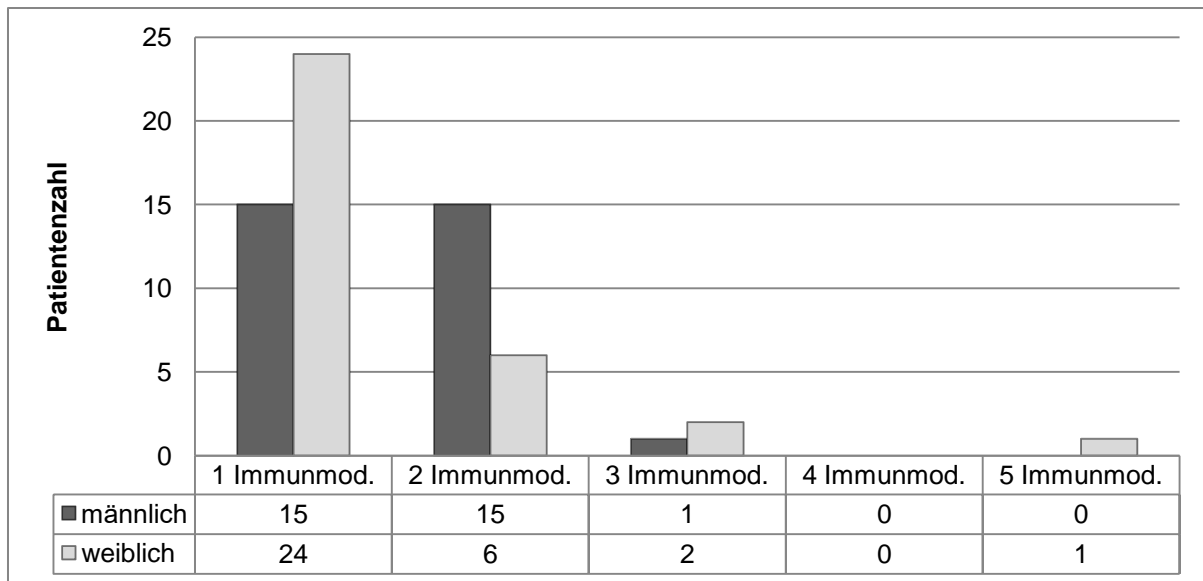


Abbildung 3.17 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die unterschiedliche Anzahl von den Immunmodulatoren (Immunmod.) bekommen haben.

Bei CU-Patienten wurde bevorzugt Azathioprin (59 Patienten, 28 Männern und 31 Frauen) verschrieben. An zweiter Stelle stand 6-Mercaptopurin. Dieses Medikament bekamen 17 Untersuchte (11 Männer, 6 Frauen). 8 Patienten (5 Männer, 3 Frauen) erhielten Cyclosporin A, 5 (nur Frauen) Tofacitinib und 3 (2 Männer, 1 Frau) Methotrexat. Am seltensten wurden Tacrolimus (2 Patienten, davon jeweils 1 Mann und 1 Frau) und Interferon-alpha (1 Mann) als Therapeutikum gegeben (Abbildung 3.18).

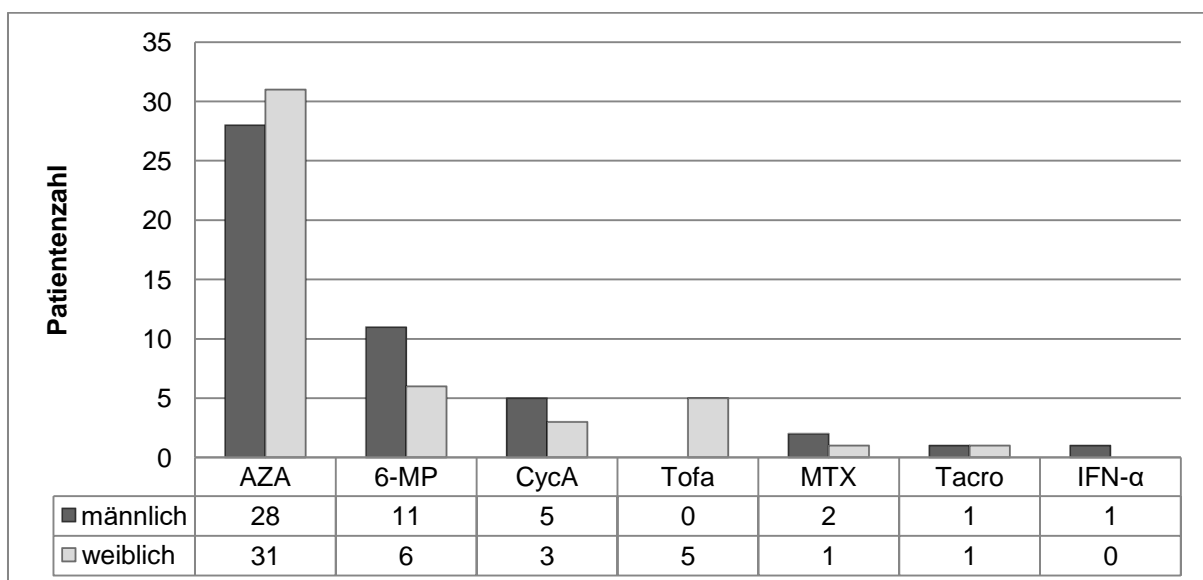


Abbildung 3.18 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die mit verschiedenen Immunmodulatoren behandelt wurden.

In der CU-Gruppe haben insgesamt 32 Patienten (20 Männer, 12 Frauen) ein Biologikum erhalten. Bei 18 Untersuchten (8 Männer, 10 Frauen) wurden zwei verschiedene Biologika und bei 9 Patienten (3 Männer, 6 Frauen) mehr als drei Arzneimittel aus dieser Gruppe verabreicht (Abbildung 3.19).

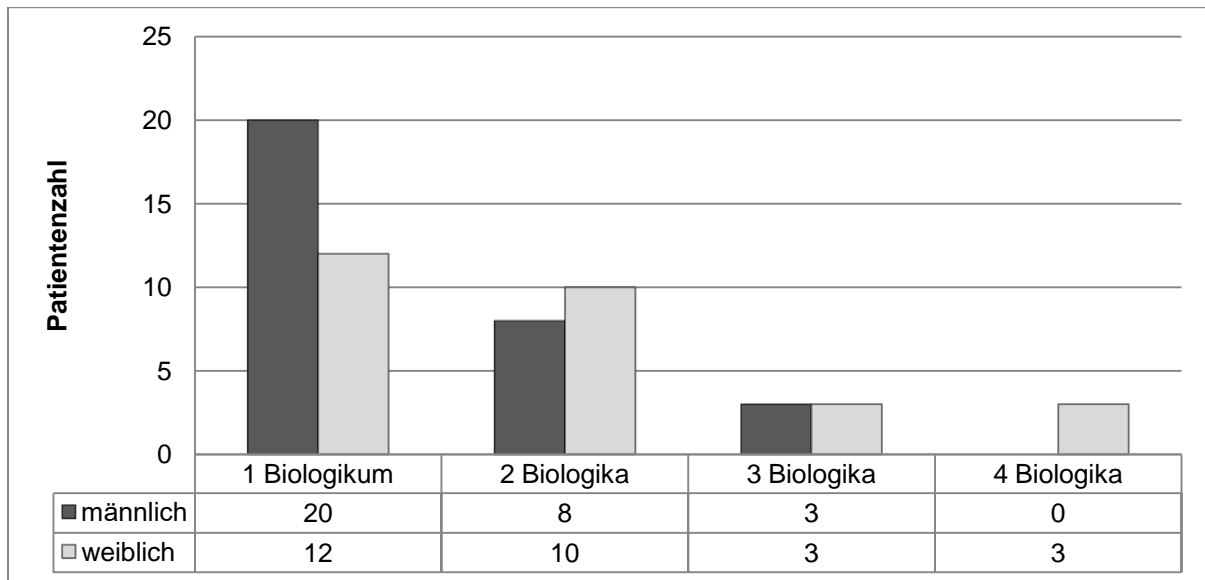


Abbildung 3.19 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die die unterschiedliche Anzahl von den Biologika bekommen haben.

Infliximab wurde unter den Patienten mit CU am häufigsten verordnet (40 Fälle; 20 Männer und 20 Frauen). Danach kam Adalimumab, das 27 Patienten (15 Männer, 12 Frauen) gegeben wurde. 22 Patienten (9 Männer, 13 Frauen) erhielten Vedolizumab als Therapie. 7 Patienten (1 Mann, 6 Frauen) wurden mit Golimumab und 2 Patientinnen mit Ustekinumab therapiert (Abbildung 3.20).

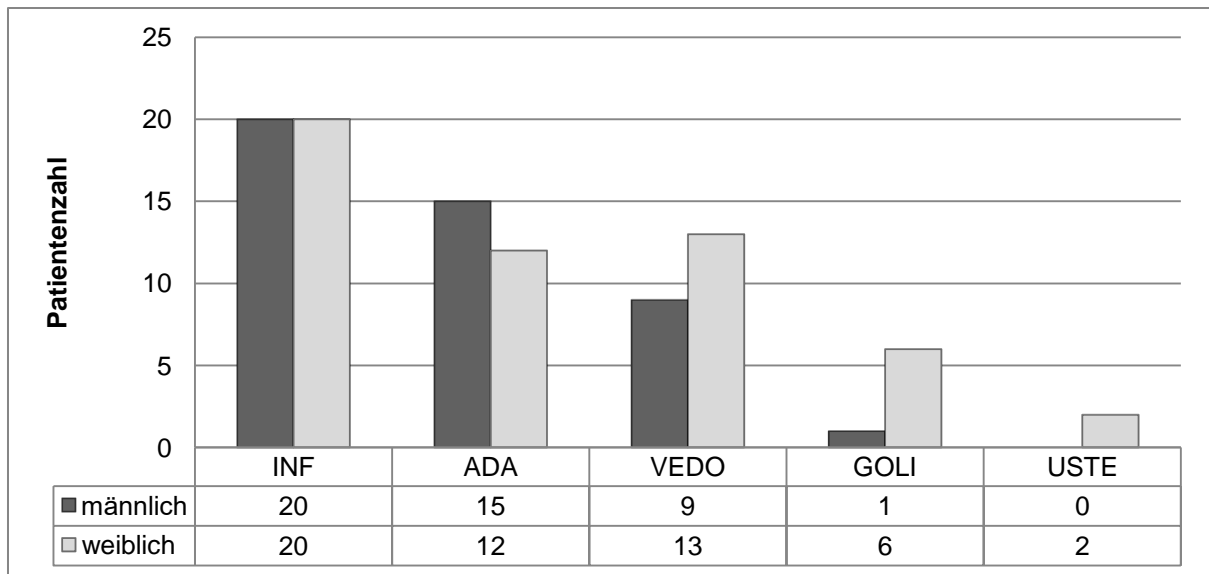


Abbildung 3.20 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die mit verschiedenen Biologika behandelt wurden.

3.1.10.3 Colitis indeterminata

Zu dieser Patientensubgruppe gehörten 14 Patienten, davon haben 2 (1 Mann, 1 Frau) nur einen Immunmodulator als CED-Therapie erhalten. 11 Patienten (6 Männer, 5 Frauen) wurden in dem untersuchten Zeitraum sowohl mit Immunmodulatoren als auch mit Biologika therapiert. Es gab keine Patienten, die nur Biologika erhalten haben. Ein Mann hat bis Ende 2019 keine CED-spezifische Therapie bekommen (Abbildung 3.21).

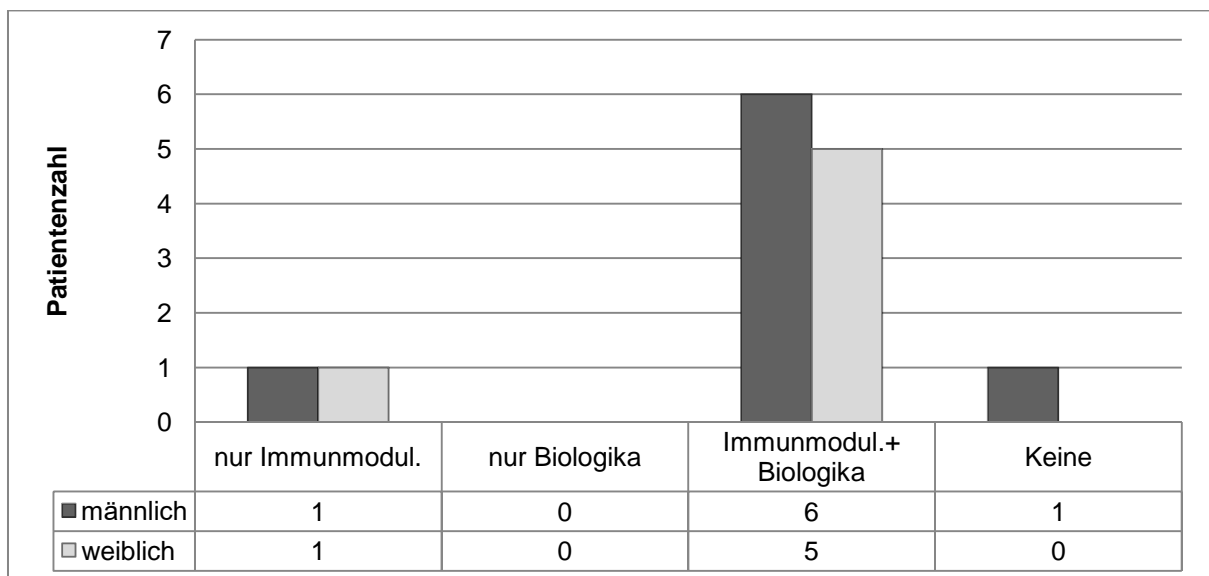


Abbildung 3.21 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die mit den Medikamenten aus zwei verschiedenen Gruppen und in verschiedenen Kombinationen oder mit keinem Medikament aus diesen Gruppen behandelt wurden.

11 Patienten (6 Männer, 5 Frauen) wurden mit einem und 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau) wurden mit zwei verschiedenen Immunmodulatoren behandelt.

Azathioprin wurde 12 Patienten (7 Männer, 5 Frauen) gegeben. 2 Patientinnen erhielten 6-Mercaptopurin und ein Mann mit CI wurde mit Tofacitinib therapiert (Abbildung 3.22).

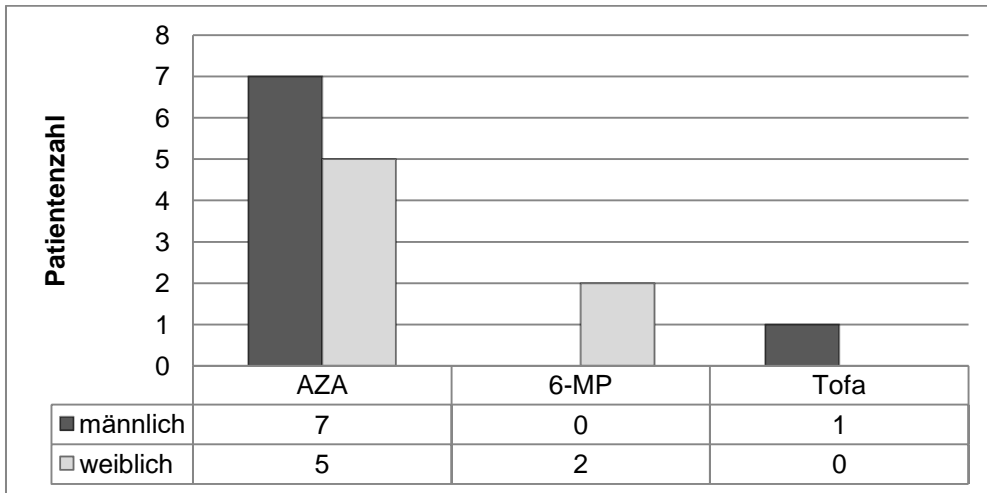


Abbildung 3.22 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die mit verschiedenen Immunmodulatoren behandelt wurden.

Bis Ende 2019 wurden 4 Patienten (3 Männer, 1 Frau) nur mit einem Biologikum behandelt. Zwei Biologika wurden 5 Patienten (3 Männer, 2 Frauen) verabreicht. In der Stichprobe gab es zwei Patientinnen, die insgesamt vier verschiedene Biologika bekommen haben (Abbildung 3.23).

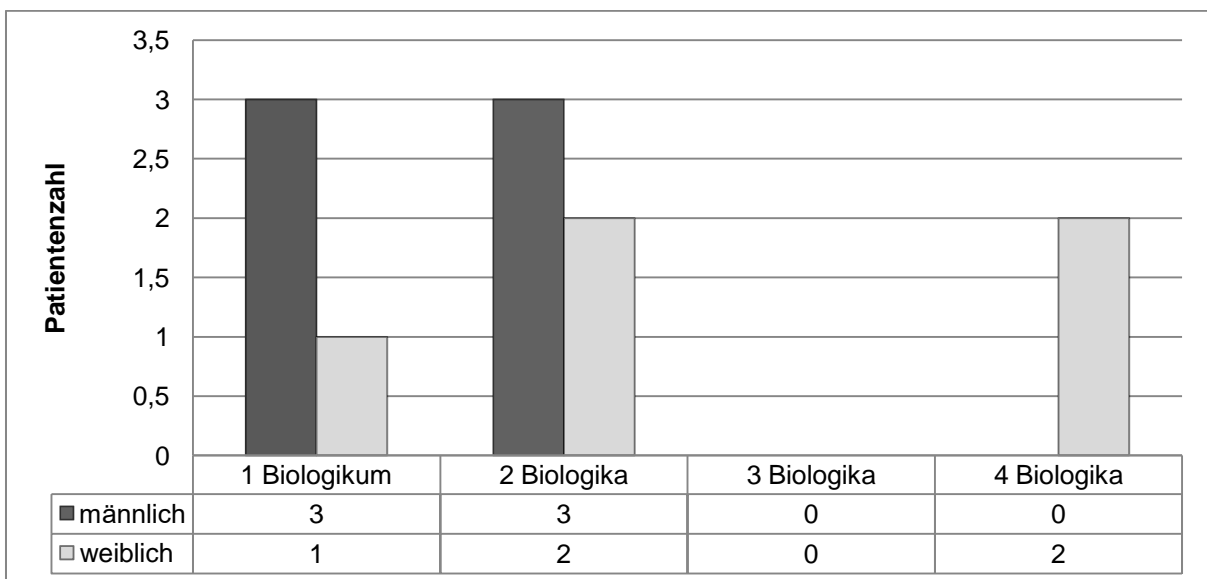


Abbildung 3.23 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die die unterschiedliche Anzahl von den Biologika bekommen haben.

Mit Infliximab wurden 9 Patienten (5 Männer, 4 Frauen) therapiert. An der zweiten Stelle stand Adalimumab, das 6 Untersuchten (2 Männer, 4 Frauen) bekamen. 4 Patienten (1 Mann, 3 Frauen) erhielten Vedolizumab und 3 (1 Mann, 2 Frauen) wurden mit Golimumab behandelt (Abbildung 3.24).

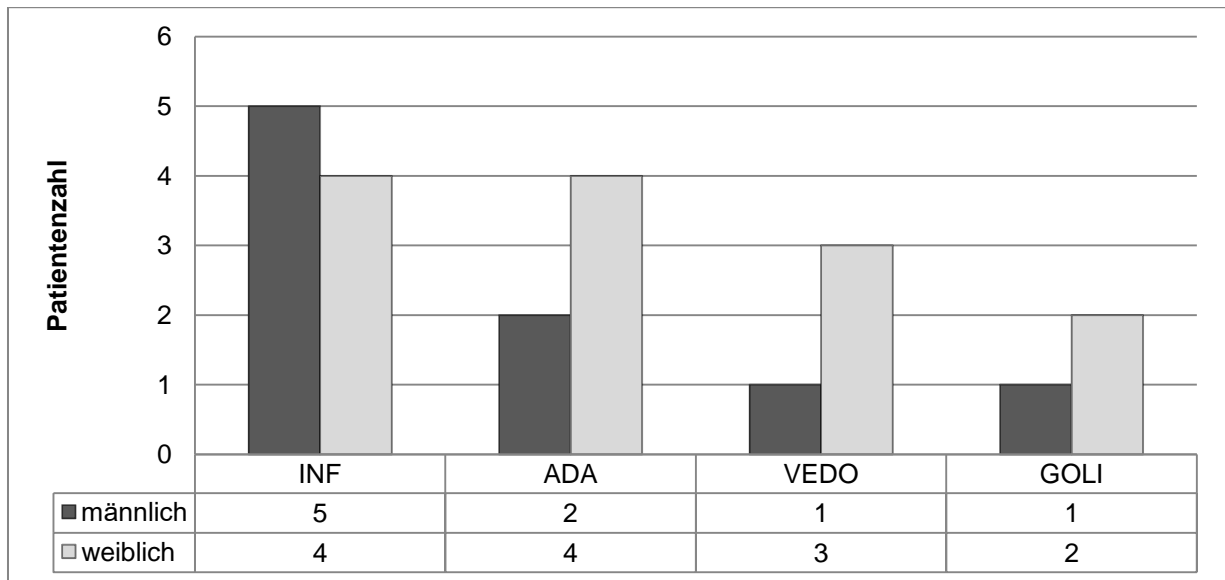


Abbildung 3.24 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die mit verschiedenen Biologika behandelt wurden.

3.1.11 Labordiagnostik

Während der regelmäßigen Verlaufskontrollen wurden bei den Patienten verschiedene Laborkontrollen durchgeführt.

Die Prozentzahlen berufen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in den beschriebenen Sub-/Gruppen.

3.1.11.1 Hämoglobinspiegel

Es wurden die Hämoglobinwerte der Patienten bis Ende 2019 kontrolliert. Die Referenzwerte von Hämoglobinspiegeln lagen bei Männern zwischen 14 - 18 g/dL und bei Frauen zwischen 12 - 16 g/dL. Bei jedem Patienten wurde ein Mittelwert der allen im System dokumentierten Hämoglobinwerte berechnet und je nach dem Spiegel eingestuft. Die Werte unter dem Normbereich, die eine vorliegende Anämie aufwiesen, wurden in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 3.12).

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten
mäßige Anämie	10 – 12 g/dL (inkl. 12 g/dL)	10 – 13 g/dL (inkl. 13 g/dL)
schwere Anämie	7 – 10 g/dL (inkl. 10 g/dL)	7 – 10 g/dL (inkl. 10 g/dL)
kritische Anämie	≤ 7 g/dL	≤ 7 g/dL

Tabelle 3.12 Einteilung der Hämoglobinwerte je nach Schweregrad der Anämie und Geschlecht.

In der untersuchten Population wurde bei jedem Patienten bis Ende 2019 mindestens einmal der Hämoglobinspiegel kontrolliert.

Bei 96 Männer und 105 Frauen (201 Patienten; 60,36 % der Gesamtgruppe) lag der mittlere Hämoglobinspiegel im Normbereich.

Eine Anämie konnte bei 132 Patienten (39,64 % der Gesamtpopulation) diagnostiziert werden, davon bei 68 Männern und 64 Frauen. Am häufigsten wurde eine mäßige Anämie festgestellt. Diese Diagnose erhielten 62 männliche Patienten sowie 60 Patientinnen. Eine schwere Anämie wurde bei 6 Männern und 4 Frauen beobachtet. In der untersuchten Population gab es keinen Fall mit einer kritischen Anämie. Die beschriebenen Befunde wurden in der Abbildung 3.25 dargestellt.

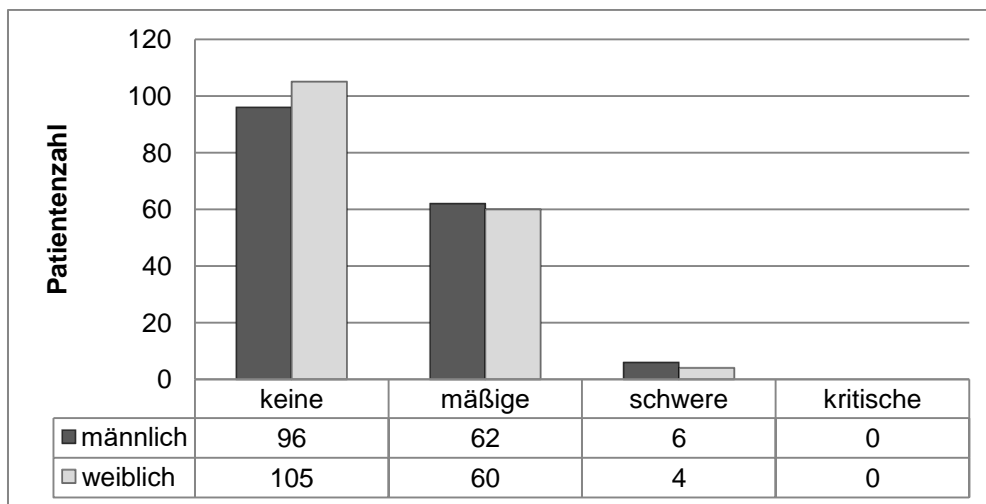


Abbildung 3.25 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit CED anhand des Schweregrads der Anämie (n=333).

Unter den MC-Patienten wurden normwertige Hämoglobinwerte bei 131 Patienten (59 Männer, 72 Frauen) gemessen. An einer mäßigen Anämie litten 34 männliche und 38 weibliche Patienten. Zudem wurden insgesamt 7 Patienten (4 Männer, 3 Frauen) mit einer schweren Anämie gefunden (Abbildung 3.26).

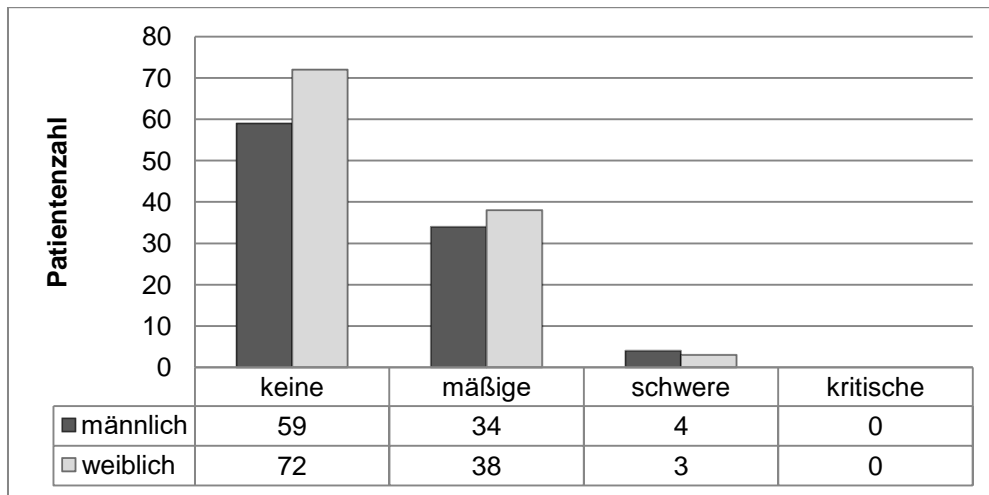


Abbildung 3.26 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit Morbus Crohn anhand des Schweregrads der Anämie (n=210).

In der Gruppe von den Patienten mit CU lagen die Hämoglobinwerte von 32 Männern und 29 Frauen im Normbereich. Eine mäßige Anämie wurde bei 45 Patienten (25 Männer, 20 Frauen) und eine schwere Anämie bei 3 Patienten (2 Männer, 1 Frau) diagnostiziert (Abbildung 3.27).

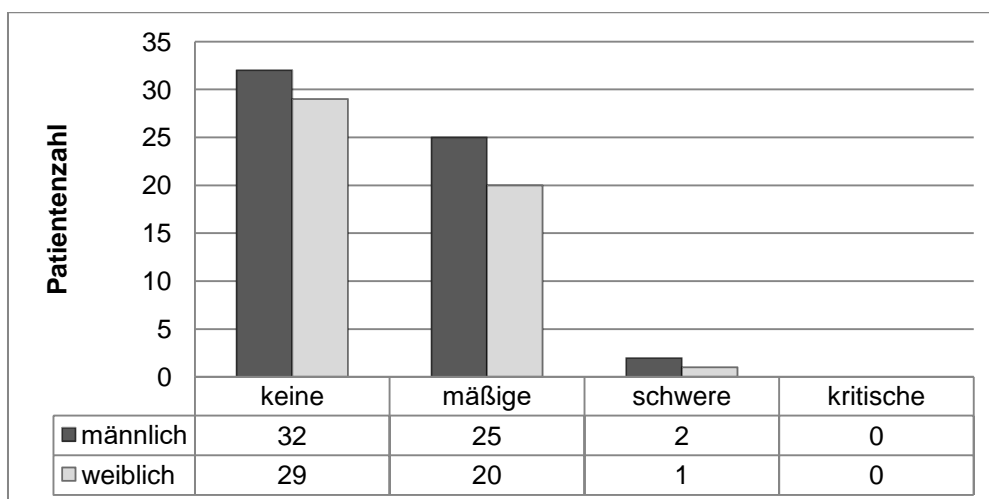


Abbildung 3.27 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa anhand des Schweregrads der Anämie (n=109).

9 von 14 Patienten mit Colitis indeterminata hatten keine Anämie. Bei den restlichen 5 Patienten (3 Männer, 2 Frauen) wurde eine mäßige Anämie beobachtet (Abbildung 3.28).

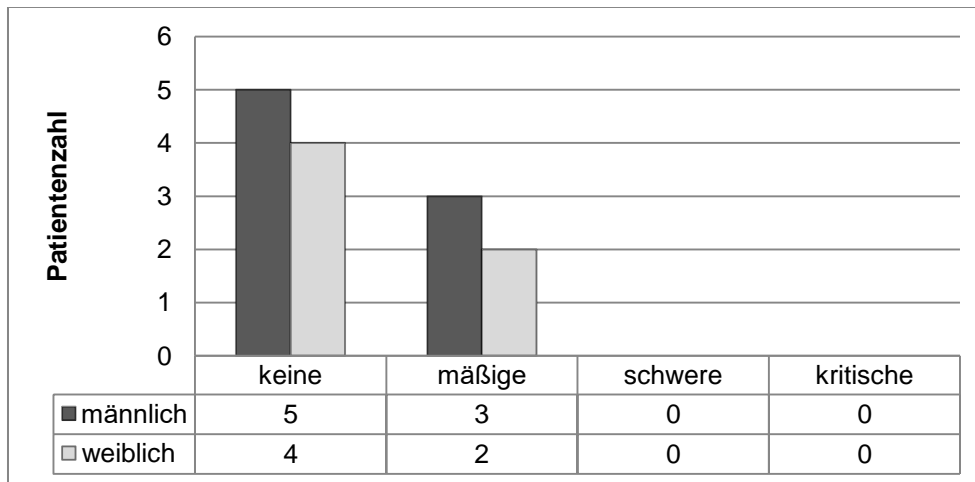


Abbildung 3.28 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata anhand des Schweregrads der Anämie (n=14).

3.1.11.2 EBV-Status

Bei den Patienten wurden verschiedene Laborparametern zur Bestimmung des EBV-Status kontrolliert (anti-EBV (EBNA-1) IgG, EBV VCA-IgM/IgG, EBV early Ag-IgG-EIA, EBV IgM/IgG, EBV heterophile AK, EBV DNA, EBV PCR). Nicht immer wurden jedoch alle genannten Parameter bestimmt.

Anhand der vorliegenden Laborergebnisse wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit einem positiven EBV-Status
- Patienten mit negativen EBV-Laborergebnissen (Ausschluss einer EBV-Infektion)
- Patienten mit unbekanntem EBV-Status (keine Laborkontrolle).

Die Laborkontrollen wurden bei 43 Patienten (12,91 % der Gesamtpopulation; 24 Männer, 19 Frauen) durchgeführt. Davon bei 20 MC-Patienten (6,00 %; 10 Männer, 10 Frauen), 20 Patienten mit CU (6,00 %; 12 Männer, 8 Frauen) und 3 Patienten mit CI (0,90 %; 2 Männer, 1 Frau).

Unter den Patienten mit MC konnte eine stattgehabte EBV-Infektion bei 14 Probanden (70,00 % der Blutkontrollen in dieser Subgruppe; 6 Männer, 8 Frauen)

diagnostiziert werden. In der Gruppe von CU-Patienten konnte eine durchgemachte EBV-Infektion bei 16 Patienten (80,00 % der Blutkontrollen; 8 Männer, 8 Frauen) bestätigt werden. Bei allen Patienten mit CI konnte die Diagnose einer stattgehabten EBV-Infektion anhand der Laborergebnisse gestellt werden.

3.1.11.3 CMV-Status

Bei den Patienten wurden verschiedene Laborkontrollen (CMV IgM/IgG, CMV PCR, CMV pp65) zum Ausschluss einer CMV-Infektion abgenommen. Nicht immer wurden alle genannten Kontrollen gleichzeitig durchgeführt.

Insgesamt wurden die Blutkontrollen bei 150 Patienten (45,05 % der Gesamtgruppe; 73 Männer, 77 Frauen) gemacht, davon bei 76 MC-Patienten (36 Männer, 40 Frauen), 64 Patienten mit CU (32 Männer, 32 Frauen) und 10 Patienten mit CI (5 Männer, 5 Frauen).

Unter MC-Erkrankten konnte die CMV-Infektion bei 13 Fällen (17,11 % der Blutkontrollen in dieser Subgruppe; 5 Männer, 8 Frauen) laborchemisch bestätigt werden. 15 Patienten mit CU (23,44 % der Blutkontrollen; 9 Männer, 6 Frauen) zeigten positive Laborbefunde. In der Gruppe von Patienten mit CI wurde bei 4 Patienten (40,00 % der Blutkontrollen; 3 Männer, 1 Frau) festgestellt, dass eine CMV-Infektion stattfand.

Zur Analyse wurde bei grenzwertigen Befunden ein negativer Befund angenommen. Die schwach positiven Laborbefunde wurden als positive bewertet.

3.1.12 Sterblichkeit

Aus der analysierten Stichgruppe sind 5 Patienten bis zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung (Ende Jahr 2019) gestorben, davon waren 4 Patienten mit MC (2 Männer, 2 Frauen) und 1 Patient mit CU.

Bei einem Patienten mit MC und einer Tumorerkrankung (Adeno-CUP dd Lungenkarzinom) wurde Multiorganversagen dd Tumorprogress dd Infekt als Todesursache genannt.

2 Patienten mit MC (1 Mann, 1 Frau) starben an einem septischen Schock. Der Mann litt zudem an einem Leberkarzinom (hepatozelluläres Karzinom).

An einer respiratorischen Insuffizienz ist ein Patient mit CU gestorben. Eine Patientin mit MC entwickelte eine Sigmaperforation, die zu ihrem Tod führte.

Für eine statistische Überlebenszeitanalyse zeigte sich die Anzahl der verstorbenen Patienten zu gering. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

3.2 Patienten mit CED und Tumorerkrankungen

3.2.1 Patientensubpopulation

In der gesamten Patientengruppe (333) wurden bei 32 Patienten (9,61 % der Gesamtgruppe) verschiedene Tumorerkrankungen diagnostiziert, davon bei 21 Männern (65,62 %) und 11 Frauen (34,38 %) (Abbildung 3.29).

Bei 3 Männern (2 mit MC, einem mit CU) sowie einer Frau mit MC wurden zwei verschiedene Tumorentitäten erkannt.

Eine statistische Analyse der Daten mittels eines Chi-Quadrat-Tests ergab, dass es eine Tendenz ($p=0,051$) gab, dass bei männlichen Patienten häufiger Tumore entstehen. Eine weitere statistische Testung zeigte, dass bei den Männern die Wahrscheinlichkeit einen Tumor zu entwickeln 2,4-mal höher als bei Frauen war. Dieses Ergebnis war nicht signifikant (nur tendenziell, $p=0,075$).

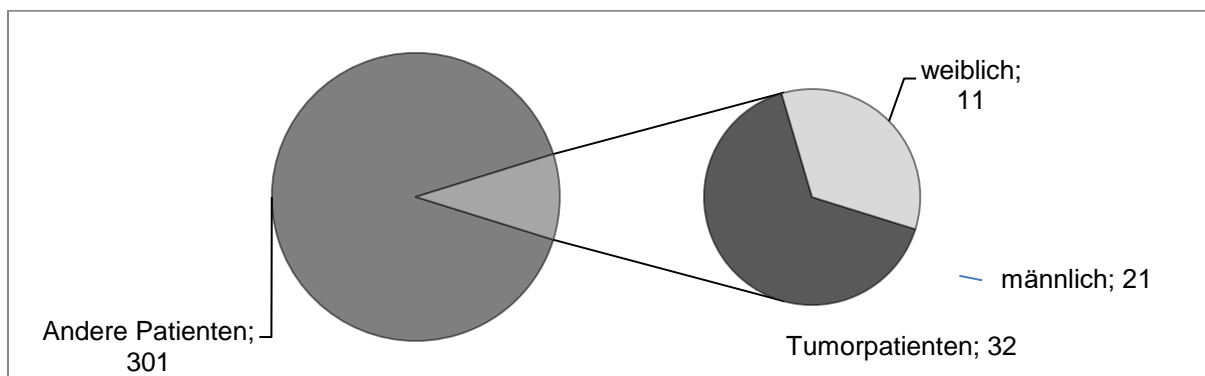


Abbildung 3.29 Anzahl der Tumorpatienten ($n=32$) und der nicht-onkologischen Patienten (andere Patienten; $n=301$) in der Gesamtpopulation ($n=333$). Die Tumorpatienten wurden zusätzlich anhand des Geschlechts verteilt.

In der Subgruppe von Tumorpatienten hatten 20 Patienten (62,50 %) außer einer malignen Erkrankung MC, davon 11 Männer (34,38 %) und 9 Frauen (28,13 %) (Abbildung 3.30 und Abbildung 3.31).

11 Patienten litten an CU (34,38 %). Zu dieser Gruppe gehörten 9 Männer (28,13 %) und 2 Frauen (6,25 %) (Abbildung 3.30 und Abbildung 3.31).

Bei einem Mann (3,13 %) war CI bekannt. Es gab keine Tumorpatientinnen mit bekannter CI (Abbildung 3.30 und Abbildung 3.31).

Die Prozentzahlen berufen sich auf die definierten Patientensubpopulationen.

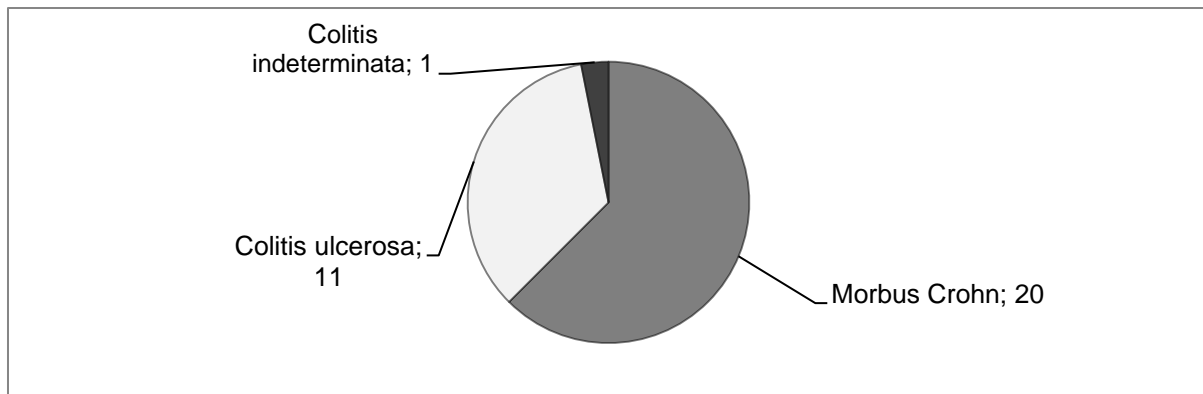


Abbildung 3.30 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten anhand der CED-Diagnose (n=32).

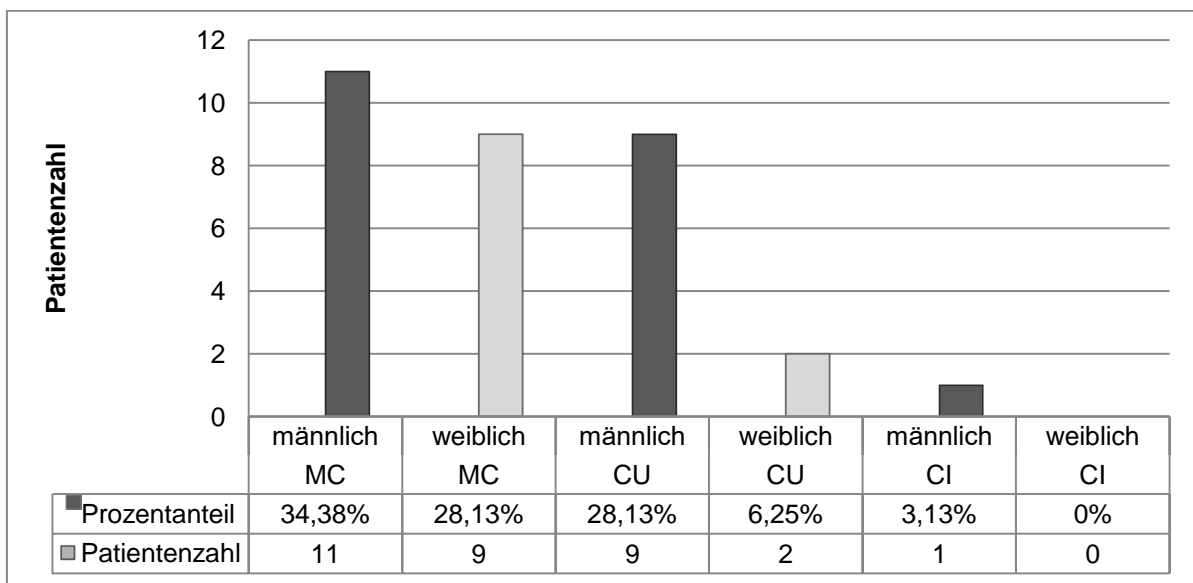


Abbildung 3.31 Prozentuale und quantitative Verteilung der Tumorpatienten anhand der CED-Diagnose und des Geschlechtes (n=32).

3.2.1.1 Alter, Alter bei CED-Erstdiagnose, CED-Erkrankungsdauer bei den Tumorpatienten mit CED

Die Daten wurden im Jahr 2019 erhoben und das durchschnittliche Alter der Patienten sowie die Erkrankungsdauer zu diesem Zeitpunkt errechnet.

Bei 2 Patienten, die zwischen 2014 und 2019 verstorben sind, wurde zu Berechnungen als Alter das Todesalter festgesetzt. Die Erkrankungsdauer wurde bis zum Todesjahr berechnet.

Die Prozentzahlen berufen sich auf die definierte Patientensubpopulation.

In der genannten Subpopulation lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 57,88 Jahren (Median 60,00 Jahre; Standardabweichung 14,98 Jahre). Die ältesten

Patienten waren durchschnittlich Männer (Mittelwert 63,56 Jahre; Median 68,00 Jahre; SD 19,61 Jahre) und Frauen (Mittelwert 63,50 Jahre; Median 63,50 Jahre; SD 19,09 Jahre) mit CU. Der einzige Patient mit CI war 48,00 Jahre alt (Tabelle 3.13).

Das durchschnittliche Alter bei Erhalt der CED-Erstdiagnose in der Gruppe der Tumorpatienten betrug 40,00 Jahre (Median 36,50 Jahre; SD 17,69 Jahre). Unter den Männern lag der Durchschnittswert bei 41,00 Jahren (Median 36,50 Jahre; SD 19,08 Jahre) und unter den Frauen bei 38,00 Jahren (Median 37,50 Jahre; SD 16,36 Jahre) (Tabelle 3.13).

Eine statistische Analyse zeigte, dass mit steigendem Alter bei der CED-Erstdiagnose die Wahrscheinlichkeit, einen Tumor zu entwickeln, um 8,80 % höher war ($p < 0,025$).

Die CED-Erkrankungsdauer der Patienten lag zwischen 1 und 47 Jahren. Der Durchschnittswert betrug 17,03 Jahre (Median 14,00 Jahre; SD 11,71 Jahre). Bei den Männern lag der Mittelwert der Erkrankungsdauer bei 17,35 Jahren (2 – 47 Jahre; Median 14,00 Jahre; SD 11,70 Jahre) und bei den Frauen bei 16,40 Jahren (1 – 42 Jahre; Median 13,00 Jahre; SD 14,34 Jahre). Die längste durchschnittliche Erkrankungsdauer wurde bei Männern mit MC berechnet und lag zwischen 11 und 44 Jahren (Mittelwert 19,40 Jahre; Median 15,50 Jahre; SD 10,38 Jahre). Unter den Patienten mit MC lag der Durchschnittswert der CED-Erkrankungsdauer bei 18,11 Jahren (1 – 44 Jahre; Median 14,00 Jahre; SD 12,27 Jahre). Bei Patienten mit CU dauerte die Erkrankung durchschnittlich 15,40 Jahre (2 – 47 Jahre; Median 14,00 Jahre; SD 12,20 Jahre). Wie bereits erwähnt, befand sich in der untersuchten Subgruppe nur ein Patient mit CI. Die Erkrankungsdauer betrug bei ihm 13 Jahre (Tabelle 3.13).

Leider konnte bei zwei Tumorpatienten das Datum der CED-Erstdiagnose nicht mehr eruiert werden, sodass diese Patienten nicht mit eingerechnet werden konnten.

	Alter Mittelwert; Median (SD) [Jahre]	Alter bei ED Mittelwert; Median (SD) [Jahre]	Erkrankungsdauer Mittelwert; Median (SD) [Jahre]
Tumorpatienten mit CED	57,88; 60,00 (14,98)	40,00; 36,50 (17,69)	17,03; 14,00 (11,71)
- männlich	58,62; 63,00 (15,54)	41,00; 36,50 (19,08)	17,35; 14,00 (11,70)
- weiblich	56,45; 58,00 (14,44)	38,00; 37,50 (16,36)	16,40; 13,00 (14,34)
Tumorpatienten mit			
Morbus Crohn	55,25; 58,50 (12,88)	36,68; 36,00 (14,81)	18,11; 14,00 (12,27)
- männlich	55,55; 59,00 (12,46)	35,30; 32,00 (12,89)	19,40; 15,50 (10,38)
- weiblich	54,89; 58,00 (15,21)	38,22; 39,00 (17,34)	16,67; 12,00 (12,29)
Tumorpatienten mit			
Colitis ulcerosa	63,55; 68,00 (18,55)	46,80; 45,50 (22,96)	15,40; 14,00 (12,20)
- männlich	63,56; 68,00 (19,61)	48,00; 54,00 (24,02)	15,56; 14,00 (12,93)
- weiblich	63,50; 63,50 (19,09)	36,00; 36,00 (-)	14,00; 14,00 (-)
Tumorpatient mit			
Colitis indeterminata	48,00; - (-)	35,00; - (-)	13,00; - (-)
- männlich	48,00; - (-)	35,00; - (-)	13,00; - (-)
- weiblich	-	-	-

Tabelle 3.13 Subgruppencharakteristika der Tumorpatienten mit CED – Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (SD) des Alters, Alters bei der CED-Erstdiagnose und der Erkrankungsdauer in der Subpopulation der Tumorpatienten mit CED sowie in den Subgruppen von Tumorpatienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Colitis indeterminata. Zusätzlich erfolgte eine Eingruppierung anhand des Geschlechtes der Patienten.

3.2.1.2 Alter bei der Tumordiagnose

Das Alter der Patienten bei Erhalt der Tumordiagnose lag durchschnittlich bei 48,34 Jahren (Median 48,00 Jahre; SD 14,56 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Tumorerstdiagnose bei Frauen (48,00 Jahre) und Männern (48,53 Jahre) zeigte sich fast gleich. Es wurde jedoch ein Unterschied in den Medianen von beiden Gruppen beobachtet – bei Frauen lag der Median bei 50,50 Jahren und bei Männern bei 48,00 Jahren (Tabelle 3.14).

Bei vier Patienten, bei denen zwei verschiedene Tumorerkrankungen diagnostiziert wurden, wurde nur der Zeitpunkt der ersten Tumordiagnose für diese Berechnungen genommen. Bei drei Patienten waren leider die Daten der Tumorerstdiagnosen nicht bekannt. Diese Patienten wurden nicht mit eingerechnet.

	Alter bei Tumordiagnose Mittelwert; Median (SD) [Jahre]
Tumorpatienten mit CED	48,34; 48,00 (14,56)
- männlich	48,53; 48,00 (14,28)
- weiblich	48,00; 50,50 (15,86)
Tumorpatienten mit Morbus Crohn	46,79; 50,00 (12,77)
- männlich	47,91; 51,00 (10,39)
- weiblich	45,25; 48,00 (15,67)
Tumorpatienten mit Colitis ulcerosa	52,44; 48,00 (17,59)
- männlich	50,57; 47,00 (21,41)
- weiblich	59,00; 59,00 (15,56)
Tumorpatient mit Colitis indeterminata	41,00; - (-)
- männlich	41,00; - (-)
- weiblich	-

Tabelle 3.14 Durchschnittliche Werte des Alters bei Erhaltung der Tumordiagnose unter den Patienten mit CED und einer/- Tumorerkrankung/-en. Die Daten wurden anhand der CED-Diagnose und des Geschlechtes der Patienten eingruppiert.

3.2.1.3 CED-Erkrankungsdauer bis zu/nach der Tumordiagnose

In der untersuchten Subpopulation hatten 5 Patienten eine Tumordiagnose erhalten, bevor eine chronisch entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert wurde. Die Periode zwischen der Tumor- und CED-Diagnosestellung betrug zwischen 3 und 7 Jahren (durchschnittlich 4,20 Jahre; Median 3,00 Jahre) (Abbildung 3.32).

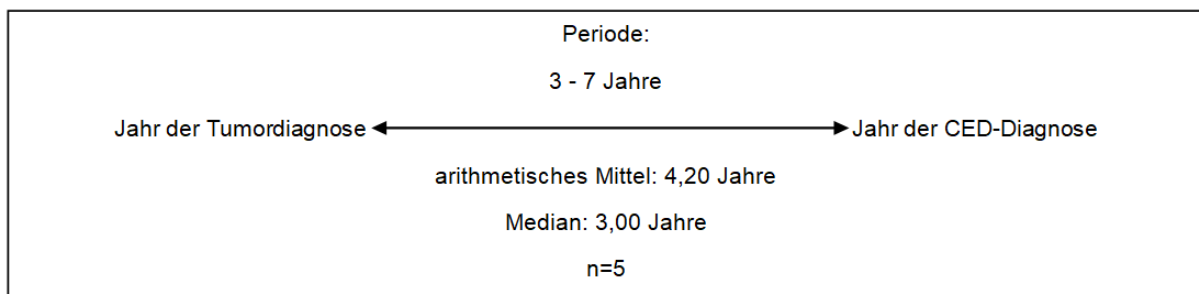


Abbildung 3.32 Periode zwischen der Tumor- und CED-Diagnosestellung bei Patienten, bei denen zuerst ein Tumor diagnostiziert wurde (n=5). Zudem wurde ein Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Median dieser Werte berechnet.

Bei 20 Patienten wurde zuerst eine CED und erst danach eine Tumorerkrankung festgestellt. Durchschnittlich wurde die Tumorerkrankung 14,55 Jahre (1 – 43 Jahre, Median 11,50 Jahre) nach der CED erkannt (Abbildung 3.33).

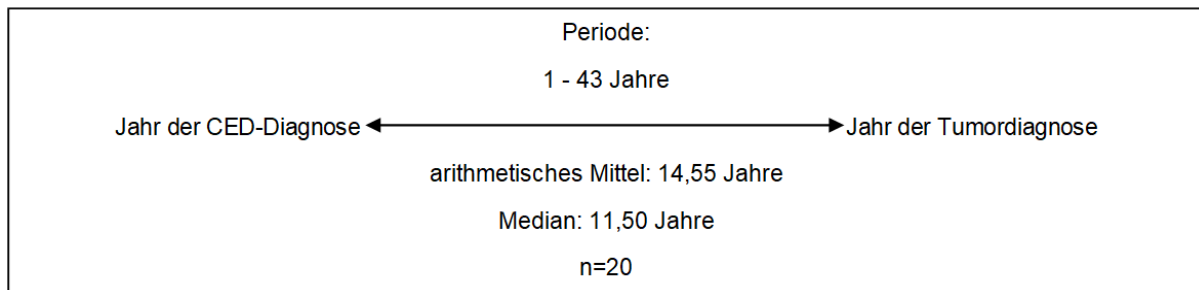


Abbildung 3.33 Periode zwischen der CED- und Tumordiagnosestellung bei Patienten, bei denen zuerst eine CED diagnostiziert wurde (n=20). Zudem wurde ein Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Median dieser Werte berechnet.

3 Patienten hatten die Diagnose einer Tumorerkrankung sowie einer CED in gleichem Jahr bekommen. Ein Patient aus dieser Gruppe hatte im weiteren Verlauf eine maligne hämatologische Erkrankung und wurde bereits in der vorherigen Gruppe erfasst.

Bei einem Patienten mit zwei verschiedenen Tumordiagnosen (Dünndarmkarzinom, CML) wurde die CED-Diagnose im gleichen Jahr wie eine der genannten Tumordiagnosen gestellt. Zu Berechnung wurden die beiden Daten der Tumordiagnosestellung genommen.

Bei den restlichen Tumorpatienten mit zwei verschiedenen Tumordiagnosen, bei denen alle Diagnosedaten bekannt waren, wurde zu Berechnungen nur der Zeitpunkt der ersten Tumordiagnose erfasst, weil die CED in den beiden Fällen zuerst diagnostiziert wurde.

3.2.2 Tumorerkrankung

Unter den 32 Patienten wurden verschiedene Tumorentitäten aus den 12 Hauptgruppen wie Hautkarzinom (Plattenepithelkarzinom, malignes Melanom, Basaliom oder hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor), gastrointestinale Tumore (Dünndarmkarzinom, Kolonkarzinom, neuroendokriner Tumor (NET)), hämatologische Neoplasien (akute myeloische Leukämie (AML), chronische myeloische Leukämie (CML), Non-Hodgkin Lymphom (NHL) oder Hodgkin Lymphom (HL)), Leberkarzinom (hepatozelluläres Karzinom

(HCC), Lebersarkom), Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Keimzelltumor des Mannes (Seminom), Schilddrüsenkarzinom, CUP-Syndrom ((cancer of unknown primary); Adeno-CUP dd Lungenkrebs) und/oder HNO-Tumore (Zungengrundkarzinom und Tonsillenkarzinom) diagnostiziert.

Bei Patienten, bei denen das Tumorstadium bekannt war, wurde es in diesem Subkapitel sowie in der Tabelle 3.18 erwähnt. Bei den Fällen, wo es nicht beschrieben wurde, war diese Information leider in den vorliegenden Unterlagen nicht auffindbar.

Die Daten der Tumorpatienten wie Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung (Jahr 2019), CED-Diagnose, Alter bei der CED-Diagnose, Alter bei der Tumordiagnose, Todesalter (bei Verstorbenen), Todesjahr (bei Verstorbenen) wurden in der Tabelle 3.15 zusammengefasst.

Patienten mit zwei verschiedenen Tumorerkrankungen wurden in der Tabelle doppelt (jeweils bei einer Diagnose) eingefügt. Diese Patienten wurden zusätzlich mit einem Sternchen (*) und einer Nummer markiert. Bei einer Probandin, bei der zweimal die gleiche Tumorerkrankung (Plattenepithelkarzinom) diagnostiziert wurde, wurde das Alter der Tumordiagnose zweimal dokumentiert. Zusätzlich wurde diese Patientin auch mit einem Sternchen (*) markiert.

Hauptgruppe	Tumorerkrankung	Geschlecht	Alter [Jahre]	CED	Alter bei der CED-Diagnose [Jahre]	Alter bei der Tumordiagnose [Jahre]	Todesjahr; Todesalter
Hautkarzinom	Plattenepithelkarzinom	weiblich*	54	MC	12	43; 50	-
		weiblich	67	MC	61	64	-
		männlich	68	CU	54	nicht bekannt	-
	Malignes Melanom	männlich	53	CU	37	38	-
		weiblich	58	MC	57	58	-
		weiblich	77	CU	nicht bekannt	70	-
	Basaliom	männlich	39	MC	25	32	-
		männlich	86	CU	72	nicht bekannt	-
		weiblich	61	MC	42	nicht bekannt	-
	Hochdiff verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor	weiblich	75	MC	39	59	-
Gastrointestinale Tumore	Kolonkarzinom, Appendix-NET	weiblich	34	MC	23	23	-
		männlich	59	MC	42	56	-
	Kolonkarzinom, Zökum	männlich	69	MC	58	51	-
	Kolonkarzinom, Colon transversum	männlich	47	MC	36	36	-
		männlich	63	MC	28	60	-

	Kolonkarzinom, Colon descendens	männlich	39	MC	21	36	-
	Kolonkarzinom, Rektum	männlich* ¹⁾	65	CU	18	59	-
		weiblich	50	CU	36	48	-
	Dünndarmkarzinom, NET im terminalen Ileum	männlich* ²⁾	70	MC	48	48	-
Hämatologische Neoplasien	Akute myeloische Leukämie (AML)	weiblich	65	MC	56	53	-
		weiblich	43	MC	31	26	-
	Chronische myeloische Leukämie (CML)	männlich* ²⁾	70	MC	48	68	-
	Non-Hodgkin Lymphom (NHL)	männlich	38	MC	27	38	-
	Hodgkin Lymphom (HL)	männlich	48	CI	35	41	-
Leberkarzinom	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	männlich	58	MC	47	56	2019; 58 Jahre
	Lebersarkom	männlich	49	CU	31	36	-
Prostatakarzinom	Prostatakarzinom	männlich	75	CU	70	67	-
		männlich	75	CU	60	70	-
Mammakarzinom	Mammakarzinom	weiblich	37	MC	23	36	-
Nierenzellkarzinom	Nierenzellkarzinom	männlich	79	CU	77	74	-
Keimzelltumor des Mannes	Seminom	männlich	22	CU	13	22	-

Schilddrüsenkarzinom	Schilddrüsenkarzinom	männlich* ¹⁾	65	CU	18	47	-
CUP-Syndrom	Adeno-CUP dd Lungenkrebs	männlich	65	MC	21	64	2014; 65 Jahre
HNO-Tumore	Zungengrundkarzinom	männlich* ³⁾	64	MC	nicht bekannt	50	-
	Tonsillenkarzinom	männlich* ³⁾	64	MC	nicht bekannt	51	-

Tabelle 3.15 Charakteristik der Tumorpatienten mit Angabe der Tumorerkrankung (und der Hauptgruppe), des Geschlechts, des Alters bei der CED-Diagnose, des Alters bei der Tumordiagnose. Bei verstorbenen Patienten wurden zusätzlich das Todesjahr sowie das Todesalter angegeben. *¹⁾ Patient mit Rektum- und Schilddrüsenkarzinom; *²⁾ Patient mit NET im terminalen Ileum und CML; *³⁾ Patient mit Zungengrund- und Tonsillenkarzinom.

3.2.2.1 Hautkarzinome

Eine maligne Erkrankung im Hautbereich wurde bei 10 Patienten erkannt (4 Männer, 6 Frauen), davon bei 6 Patienten mit MC und 4 mit CU. Bei einer Patientin wurden maligne Hautveränderungen zweimal festgestellt (Tabelle 3.15).

In dieser Subgruppe lag das Alter der CED-Erstdiagnose durchschnittlich bei 44,33 Jahren (Median 42,00 Jahre). Die maligne Hauterkrankung wurde im Durchschnitt im Alter von 52,00 Jahren (Median 58,00 Jahre) erkannt. Bei einer Patientin mit CU war das Alter bei der CED-Erstdiagnose nicht bekannt. Zudem gab es 3 Patienten (2 Männer mit CU und 1 Frau mit MC), bei denen das Datum der Tumordiagnosestellung unklar blieb. Diese Patienten konnten nicht mit eingerechnet werden.

3.2.2.1.1 Plattenepithelkarzinom (Spinaliom)

Diese Diagnose wurde in der untersuchten Subgruppe bei 3 Patienten (1 Mann, 2 Frauen) gestellt. Die beiden Frauen litten an MC, der Mann an CU. Bei einer Frau wurden Plattenepithelkarzinome mehrmals in verschiedenen Körperregionen diagnostiziert (Tabelle 3.15).

Laut der vorliegenden Dokumentation wurden bei einem CU-Patienten rezidivierende Spinaliome bis zum Jahr 2015 beschrieben und die CED-Diagnose wurde im Jahr 2005 gestellt. Leider war der genaue Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose nicht eruierbar.

Das durchschnittliche Alter bei der CED-Erstdiagnose in dieser Subgruppe lag bei 42,33 Jahren (Median 54,00 Jahre) und bei der Tumordiagnose bei 53,50 Jahren. Wie bereits erwähnt war das Datum der Erstdiagnose bei einem Patienten nicht bekannt. Bei den anderen Patienten war zuerst die CED-Diagnose gestellt und erst danach wurden die malignen Hautveränderungen festgestellt.

3.2.2.1.2 Malignes Melanom („schwarzer Hautkrebs“)

Bei 3 Patienten (1 Mann, 2 Frauen) wurde ein malignes Melanom diagnostiziert, davon bei 2 Patienten mit CU (1 Mann, 1 Frau) und einer MC-Patientin (Tabelle 3.15).

Die CED-Diagnose wurde durchschnittlich im Alter von 47,00 Jahren und die Tumordiagnose im Alter von 55,33 Jahren (Median 58,00 Jahre) gestellt. Bei einer Patientin war die Zeit der CED-Diagnosestellung nicht bekannt.

Bei den zwei anderen Patienten, bei denen die Daten komplett waren, wurde beobachtet, dass die Tumorerkrankung ein Jahr nach der CED-Diagnosestellung erkannt wurde (Tabelle 3.15). In der vorliegenden Dokumentation wurde nur bei einer Frau dokumentiert, dass die Tumorerkrankung nicht gestreut hat (Tabelle 3.18).

3.2.2.1.3 Basaliom („weißer Hautkrebs“)

3 Patienten mit CED (2 Männer, 1 Frau) litten an dieser Tumorerkrankung. In dieser Subgruppe gab es zwei Patienten mit MC (1 Mann, 1 Frau) sowie einen Mann mit CU (Tabelle 3.15). Diese Patienten erkrankten an CED durchschnittlich im Alter von 46,33 Jahren (Median 42,00 Jahre). Nur bei einem Mann mit MC war das Jahr der Tumordiagnosestellung bekannt. Das Basaliom wurde bei ihm 7 Jahre nach der CED-Diagnosestellung erkannt.

3.2.2.1.4 Hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor

Dieser niedrig maligne Hauttumor wurde bei einer Patientin mit MC am Kolostoma diagnostiziert. Die CED-Diagnose wurde bei ihr im Alter von 39 Jahren gestellt, die tumoröse Hautveränderung nach 20 Jahren (Tabelle 3.15).

3.2.2.2 Gastrointestinale Tumore

In der untersuchten Population wurden bei 9 Patienten (7 Männer, 2 Frauen) Neoplasien im Gastrointestinaltrakt gefunden. 7 Patienten (6 Männer, 1 Frau) hatten auch MC und 2 CU (1 Mann, 1 Frau) (Tabelle 3.15).

Die CED-Diagnose wurde in dieser Gruppe durchschnittlich im Alter von 34,44 Jahren (Median 36,00 Jahre) gestellt und die Tumorerkrankung durchschnittlich im Alter von 45,00 Jahren (Median 48,00 Jahre) diagnostiziert. Die Mehrheit der Patienten (5, davon 4 Männer und 1 Frau) erhielt zuerst eine CED-Diagnose und danach wurde eine Tumorerkrankung diagnostiziert. In dieser Subgruppe befanden sie 3 Patienten mit MC und 2 mit CU (Tabelle 3.15). Das durchschnittliche Alter bei

CED-Erstdiagnose in dieser Gruppe lag bei 29,00 Jahren (Median 28,00 Jahre). Die Tumordiagnose wurde durchschnittlich im Alter von 51,80 Jahren (Median 56,00 Jahre) gestellt, sodass das Kolonkarzinom im Durchschnitt 20,40 Jahre (12 – 32 Jahre) später nach der Erstdiagnose der CED erkannt wurde.

3.2.2.2.1 Appendix-NET

Bei einer Frau mit MC wurde ein Appendix-NET als Zufallsbefund entdeckt und komplett reseziert. Der andere MC-Erkrankte erhielt die Diagnose des Appendix-NETs als Zufallsbefund während einer Ileozökalresektion. Der Tumor konnte bei ihm komplett reseziert werden (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.2.2 Zökum

Bei einem MC-Patienten wurde zuerst ein Kolonkarzinom im Zökum (Stadium pT3 pN2 cM0) und 7 Jahre später MC diagnostiziert. Der Patient war 51 Jahre alt, als der Tumor bei ihm diagnostiziert wurde (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.2.3 Colon transversum

Bei einem Mann mit MC wurde das Kolonkarzinom im Colon transversum (Stadium pT3 N1 Mx) entdeckt. Ein weiterer Patient mit MC war bei ihm lokalisiert, ohne Hinweis auf Fernmetastasen (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.2.4 Colon descendens

Das Kolonkarzinom in diesem Bereich wurde bei einem Mann mit MC erkannt. Die Erkrankung war nicht metastasiert (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.2.5 Rektum

Bei 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau; beide mit CU) wurde das Kolonkarzinom im Rektum erkannt. In beiden Fällen war die Erkrankung nicht metastasiert und nach der CED erkannt (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.2.6 Dünndarmkarzinom, neuroendokriner Tumor (NET) im terminalen Ileum

Bei einem Mann wurde während einer rechtsseitigen Hemikolektomie wegen MC als Zufallsbefund ein neuroendokriner Tumor (NET) im terminalen Ileum festgestellt. Das Tumorstadium war initial nicht eruierbar. Dieser Patient hatte im weiteren Verlauf auch eine maligne hämatologische Erkrankung (CML; Subkapitel 3.2.2.3.2) sowie Lymphknotenmetastasen (reseziert).

3.2.2.3 Maligne hämatologische Erkrankungen

3.2.2.3.1 Akute myeloische Leukämie

Bei 2 Frauen mit MC wurde AML diagnostiziert. In den beiden Fällen wurde zuerst die hämatologische Erkrankung erkannt und nach durchschnittlich 4,00 Jahren MC (Tabelle 3.15). Die Tumordiagnose wurde im Durchschnitt im Alter von 39,50 Jahren und die CED-Diagnose im Alter von 43,50 Jahren gestellt.

3.2.2.3.2 Chronische myeloische Leukämie

Diese Bluterkrankung wurde bei einem Patienten mit MC erkannt. Zuerst wurde bei diesem Mann im Alter von 48 Jahren MC diagnostiziert und nach 20 Jahren CML. Bei diesem Patienten wurde auch ein NET im terminalen Ileum als Zufallsbefund bei der Hemikolektomie diagnostiziert (Subkapitel 3.2.2.2.6; Tabelle 3.15).

3.2.2.3.3 Non-Hodgkin Lymphom

Im Alter von 27 Jahren wurde bei einem Patienten MC diagnostiziert. 11 Jahre später wurde bei ihm NHL (Stadium II E B) erkannt (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.3.4 Hodgkin Lymphom

Die Diagnose (CS IVB) wurde bei einem CI-Patienten im Alter von 41 Jahren gestellt und 6 Jahre nach der CED-Diagnosestellung (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.4 Leberkarzinom

Bei 2 Männern wurde ein Leberkrebs diagnostiziert, davon hatte ein Patient MC und der zweite CU.

3.2.2.4.1 Hepatozelluläres Karzinom

Die Diagnose wurde bei einem MC-Patienten im Alter von 56 Jahren und 9 Jahre nach der CED-Diagnose gestellt. Bei dem Patienten war zudem eine Leberzirrhose CHILD A, a.e. bei Z.n. Hepatitis C und Z.n. Alkoholkonsum bekannt. Dieser Patient ist 2 Jahre nach der Tumordiagnose (Initialstadium T3b Nx M0) im Rahmen eines schweren septischen Schocks gestorben (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.4.2 Lebersarkom

Bei einem Patienten mit bekannter CU wurde ein Sarkom (Stadium IV) 5 Jahre nach der CED-Diagnose im Alter von 36 Jahren diagnostiziert (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.5 Prostatakarzinom

2 Männer mit CU erhielten die Diagnose Prostatakarzinom durchschnittlich im Alter von 65,00 Jahren. Bei einem Patienten wurde die Tumordiagnose (Stadium pT2a pN0 Pn1, R1) 10 Jahre nach der CED-Diagnose im Alter von 70 Jahren gestellt. Prostatakarzinom wurde bei dem zweiten Patienten im Alter von 67 Jahren und die CU 3 Jahre später erkannt (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.6 Mammakarzinom

Brustkrebs (Stadium pTis N0, G3) wurde bei einer MC-Patientin im Alter von 36 Jahren und 13 Jahren nach der CED-Diagnostizierung festgestellt (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.7 Nierenzellkarzinom

Bei einem Patienten wurde ein Nierenzellkarzinom (Stadium pT1a pNx L0 V0 G2 R0) im Alter von 74 Jahren diagnostiziert. CU wurde bei ihm 3 Jahre später erkannt (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.8 Seminom (Keimzelltumor des Hodens)

Im Alter von 22 Jahren und 9 Jahre nach der Diagnose der CU wurde bei dem Patienten ein Seminom (Stadium pT2 cN0 L0 V1 S1 R0) erkannt (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.9 Schilddrüsenkarzinom

Bei einem Betroffenen mit bekannter CU wurden zwei verschiedene Tumorerkrankungen diagnostiziert. Als der Patient 47 Jahre alt war, wurde bei ihm ein Schilddrüsenkarzinom (pT1b N0 M0) festgestellt. 12 Jahre später wurde bei ihm ein Rektumkarzinom (Stadium uT3 cN0 cM0; Subkapitel 3.2.2.2.5) erkannt. Eine CED-Diagnose erhielt er im Alter von 18 Jahren (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.10 Adeno-CUP dd Lungenkrebs

Im Alter von 64 Jahren und 43 Jahren nach der CED-Diagnose wurde bei einem MC-Patienten ein Adeno-CUP (Adenokarzinom, cancer of unknown primary cancer of unknown primary/ Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) dd Lungenkrebs (cT4 cN0 cM0) diagnostiziert. Der Patient ist ein Jahr nach der Erhalt der Tumordiagnose wegen Multiorganversagen dd Tumorprogress dd unklarem Infekt gestorben (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.2.11 HNO-Tumore

Diese zwei Tumorentitäten betrafen den gleichen MC-Patienten. Das genaue Datum der CED-Diagnostizierung war nicht bekannt. Zuerst wurde bei dem Patienten ein Zungengrundkarzinom im Alter von 50 Jahren erkannt. Ein Jahr später wurde ein Tonsillenkarzinom (Stadium T1 N0 M0) diagnostiziert (Tabelle 3.15 und Tabelle 3.18).

3.2.3 CED-Lokalisation

Die verschiedenen CED-Lokalisationen wurden zusätzlich in der Gruppe von den Tumorpatienten untersucht.

3.2.3.1 Morbus Crohn

- Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm:

Unter den Tumorpatienten hatte kein Patient eine CED-Manifestation im Bereich der Mundhöhle oder des Ösophagus. Bei einem Patienten wurden Crohn-typische Läsionen im Magen und Duodenum gesehen. Im Bereich des Dünndarms wurde die Erkrankung bei 18 MC-Patienten (9 Männer, 9 Frauen) festgestellt (Abbildung 3.34).

- Kolon, Pankolitis:

Das Kolon war unter den Tumorpatienten bei 30 Patienten (20 Männer, 10 Frauen) betroffen, davon gab es 18 Patienten (10 Männer, 8 Frauen) mit MC. Eine Pankolitis entwickelten 4 Betroffene (2 Männer, 2 Frauen) (Abbildung 3.34).

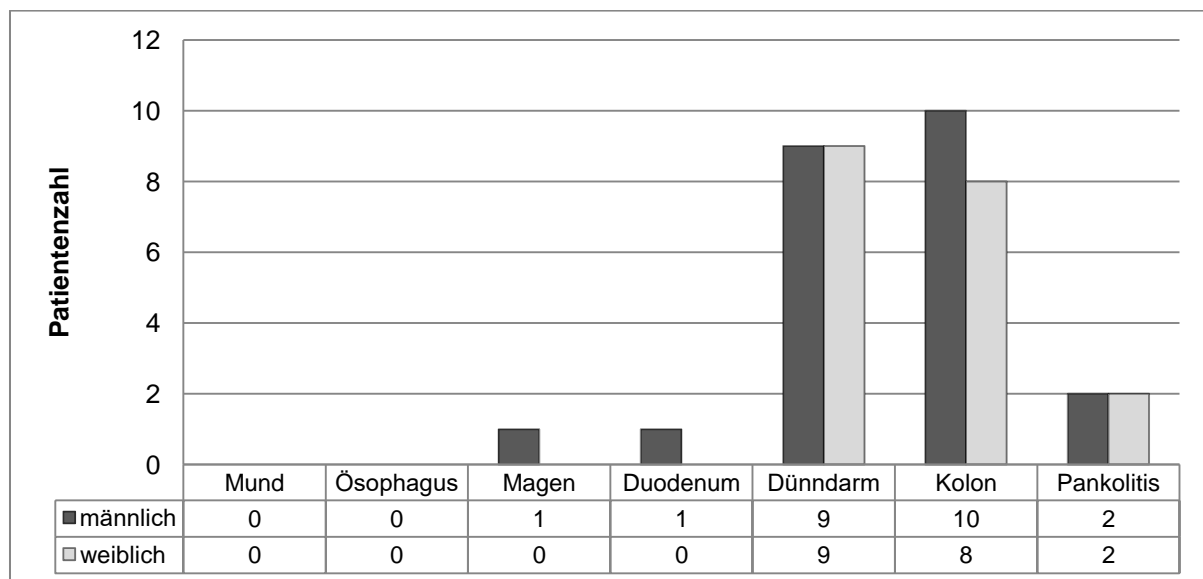


Abbildung 3.34 Zahl der Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit Morbus Crohn und verschiedenen CED-Lokalisationen.

3.2.3.2 Colitis ulcerosa

- Proktitis, Linksseitenkolitis, Pankolitis:

Bei 3 Männern von 11 CU-Tumorpatienten war das Gesamtkolon betroffen (Abbildung 3.35).

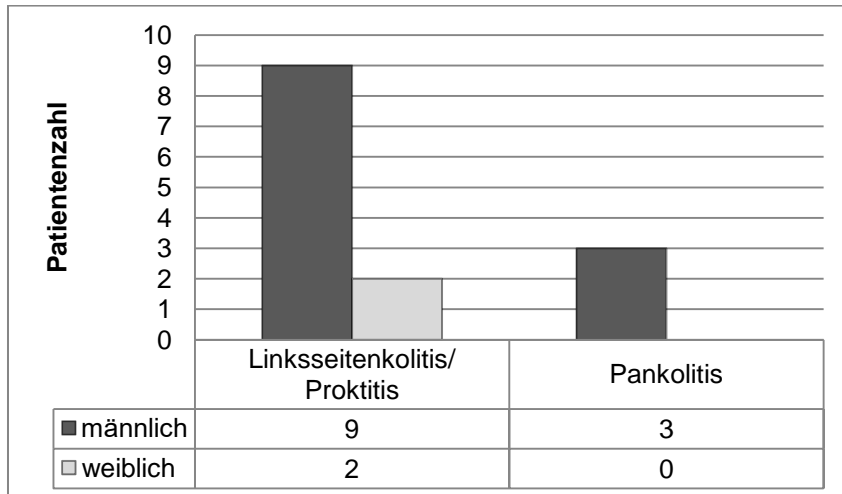


Abbildung 3.35 Zahl der Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit Colitis ulcerosa und Linksseitenkolitis/Proktitis oder Pankolitis.

3.2.3.3 Colitis indeterminata:

- Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm, Kolon, Pankolitis:

Bei dem einzigen Tumorpatienten aus der Colitis indeterminata-Gruppe hat sich die Erkrankung im Bereich des Kolons im Sinne von einer Pankolitis manifestiert.

3.2.4 CED-Krankheitsaktivität

In der Subpopulation wurde die CED-Krankheitsaktivität bei den Tumorpatienten untersucht. Dazu wurden die vorliegenden Befunde der Koloskopien sowie die Calprotectinwerte kontrolliert.

3.2.4.1 Koloskopie

Je nach der Ausprägung der Entzündung im Bereich der Kolonschleimhaut wurde eine Aktivitätsskala erstellt und die entzündliche Aktivität folgend eingestuft: keine (0), geringe (1), milde (2), deutliche (3) und ausgeprägte (4) (Tabelle 3.16).

Bis Ende 2019 wurden bei den Tumorpatienten insgesamt 171 Koloskopien bei 30 Tumorpatienten (93,75% der Tumorpatienten) in der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Augsburg durchgeführt. Zudem wurden meistens bei CU-Patienten Sigmoidoskopien gemacht, die jedoch in den Berechnungen nicht erfasst wurden.

CED-Aktivität	Status
keine	0
geringe	1
milde	2
deutliche	3
ausgeprägte	4

Tabelle 3.16 Skala der CED-Aktivität in der endoskopischen Untersuchung (Koloskopie) bei den Tumorpatienten mit CED.

Im Fall der Patienten, bei denen zuerst CED und danach Tumor diagnostiziert wurde, wurden die endoskopischen Befunde vor der Tumordiagnosestellung kontrolliert. In der Gruppe von 20 Patienten konnten die Ergebnisse von 13 Patienten erfasst werden. Bei den restlichen 7 Patienten wurden keine endoskopischen Befunde im System dokumentiert. Anhand der Aktivitätsskala (Tabelle 3.16) und den vorliegenden Befunden wurde eine durchschnittliche CED-Aktivität berechnet.

Am häufigsten hatten die Patienten bis zur Tumordiagnose eine milde (5 Fälle) sowie geringe (4 Fälle) Aktivität. Eine ausgeprägte und deutliche Krankheitsaktivität wurde bei jeweils einem Patienten beobachtet. 2 Patienten hatten keine entzündliche Aktivität in den endoskopischen Kontrollen (Abbildung 3.36).

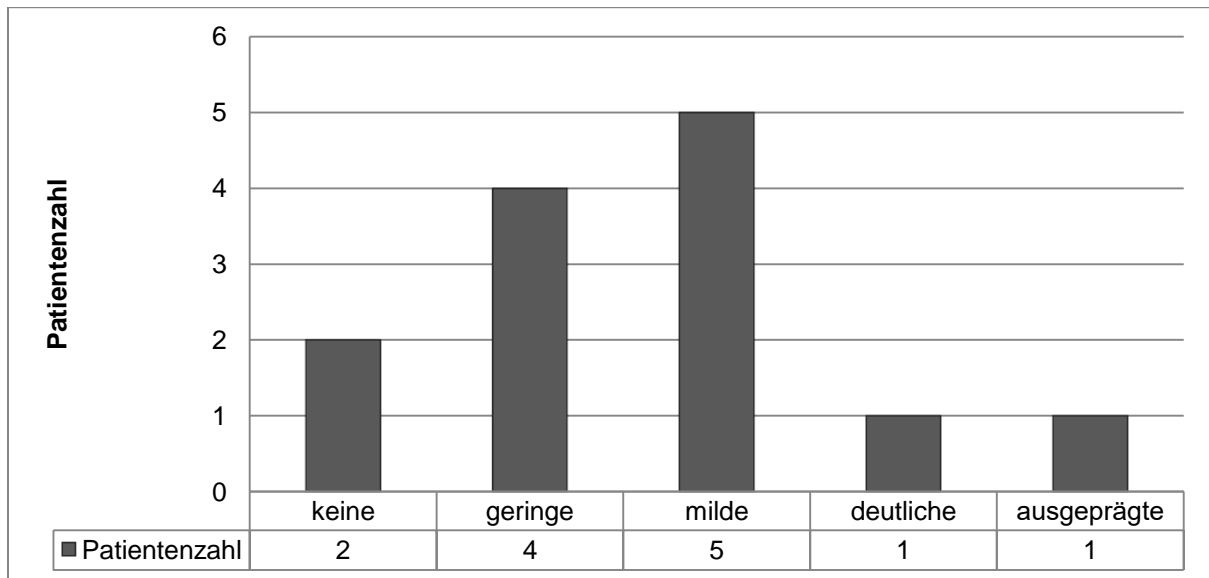


Abbildung 3.36 Durchschnittliche endoskopische CED-Krankheitsaktivität vor der Tumordiagnose bei Patienten mit CED (n=13), bei denen zuerst eine CED und erst danach Tumor diagnostiziert wurden.

Nach der Tumordiagnosestellung wurde bei 13 Patienten eine verschiedene Anzahl an Follow-Up-Koloskopien im Universitätsklinikum durchgeführt. Es wurde die durchschnittliche CED-Aktivität aus den endoskopischen Befunden berechnet und in der Abbildung 3.37 dargestellt. Bei 4 Patienten wurde keine entzündliche Aktivität im Kolon nachgewiesen. Jeweils 3 Patienten hatten eine milde und deutliche Krankheitsaktivität. Eine ausgeprägte Aktivität wurde bei 2 Patienten beobachtet und eine geringe bei einem Patienten.

In den beiden Abbildungen (Abbildung 3.36 und Abbildung 3.37) wurden die durchschnittlichen Befunde von jeweils 13 Patienten dargestellt. Nur bei 8 von 20 Patienten wurden sowohl vor als auch nach der Tumordiagnose Koloskopien durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde zusätzlich die durchschnittliche Krankheitsaktivität vor und nach der Tumordiagnose verglichen und in der Abbildung 3.38 gezeigt.

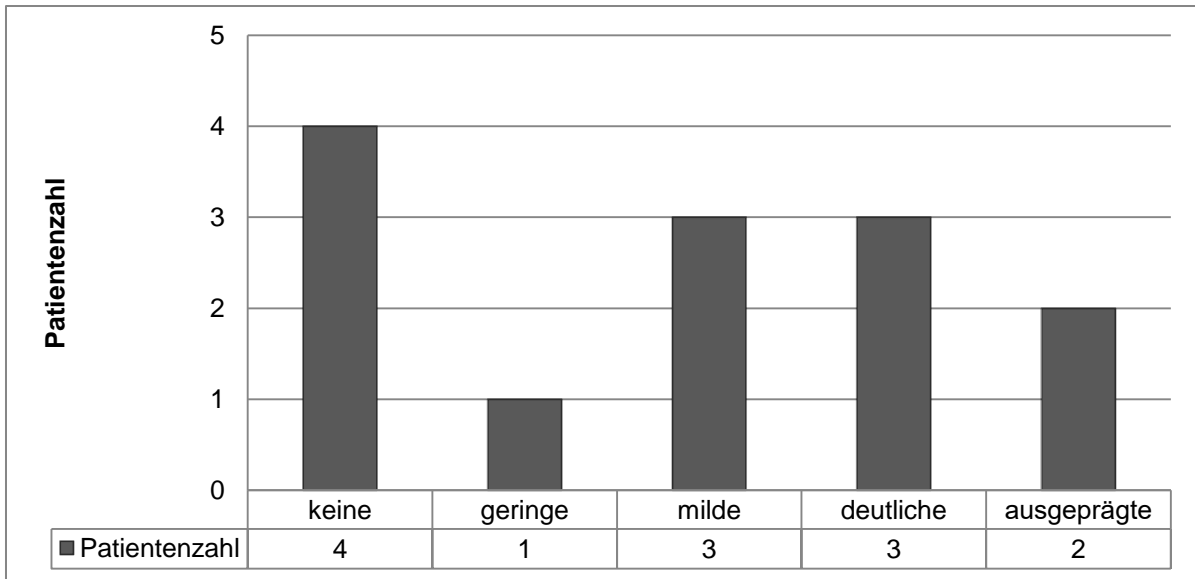


Abbildung 3.37 Durchschnittliche endoskopische CED-Krankheitsaktivität nach der Tumordiagnose bei Patienten mit CED (n=13), bei denen zuerst eine CED und erst danach Tumor diagnostiziert wurden.

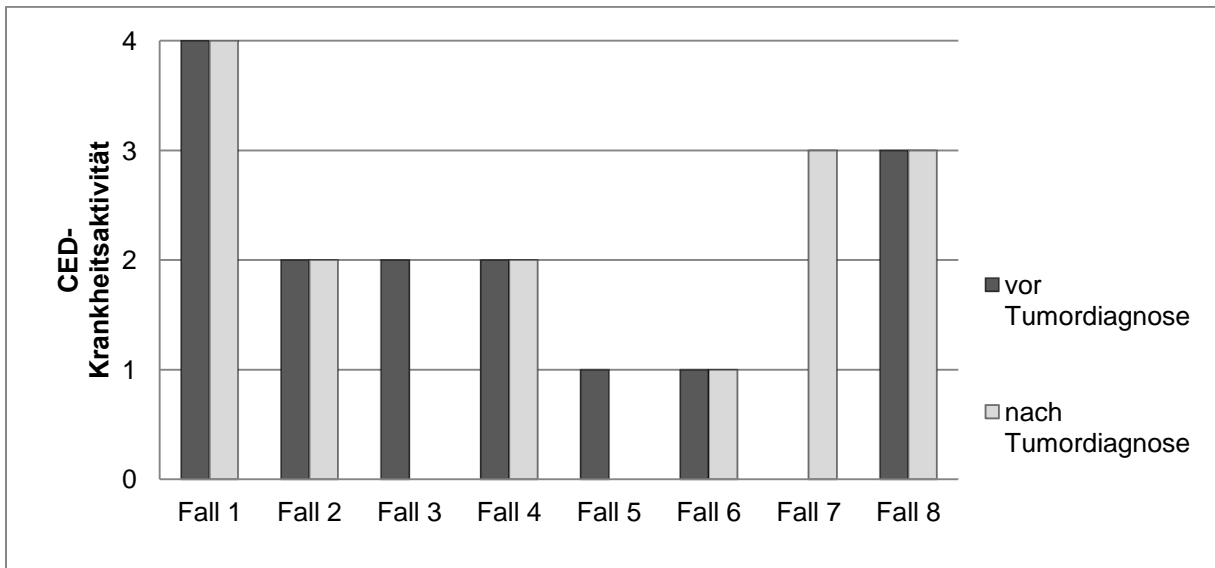


Abbildung 3.38 Durchschnittliche endoskopische CED-Krankheitsaktivität vor und nach der Tumordiagnose bei Patienten mit CED (n=8), bei denen zuerst eine CED und erst danach Tumor diagnostiziert wurden. Krankheitsaktivität: 0 – keine, 1 – geringe, 2 – milde, 3 – deutliche, 4 – ausgeprägte.

3.2.4.2 Calprotectinspiegel

Unter den Tumorpatienten wurde bei 26 Patienten (81,25 %) mindestens einmal ein Calprotectinspiegel in der Stuhlprobe bestimmt. Während der Behandlung in der Ambulanz wurde diese Laborkontrolle unter den Tumorpatienten durchschnittlich 6 (6,15) mal durchgeführt. Bei 4 Patienten wurde der Calprotectinspiegel nur einmal kontrolliert. Die Maximalzahl der Kontrollen betrug bei einem Probanden 30.

Im Laufe der Zeit haben sich die Referenzwerten im Labor geändert. Initial wurde der genaue Spiegel bis zum maximal 600 µg/g bestimmt. Ab ca. Anfang Jahr 2019 konnte im Labor der genaue Wert bis 800 µg/g genannt werden. In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse vereinheitlicht und es wurde eine Grenze bis 600 µg/g (als Maximum) festgesetzt. Die Werte über 600 µg/g wurden in einer Gruppe erfasst.

3.2.4.3 CED-Krankheitsaktivität (Koloskopie und Calprotectinspiegel)

Zur Definierung der CED-Krankheitsaktivität vor der Tumordiagnose wurden die Calprotectinwerte sowie Koloskopiebefunde (mit Aktivitätsbestimmung anhand der Skala; Tabelle 3.16) verwendet. Es wurden Paare (abhängig vom Datum der Untersuchung) von diesen zwei Variablen erstellt. Statistisch konnte eine signifikante Korrelation zwischen der endoskopischen Aktivität und dem Calprotectinspiegel (Kendall-Tau-b; $p=0,046$) nachgewiesen werden (Abbildung 3.39). Die Linie in der Abbildung spiegelt einen linearen Trend der Daten wieder.

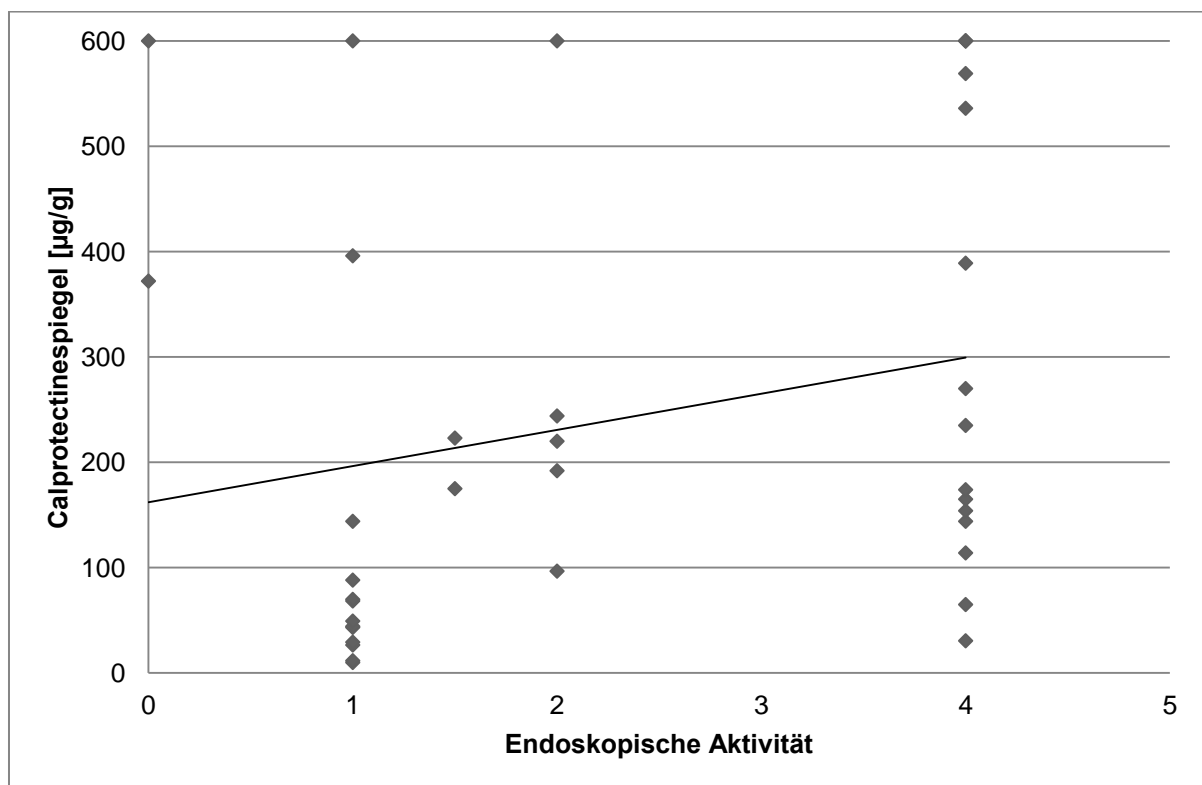


Abbildung 3.39 Darstellung der endoskopischen Aktivität und der Calprotectinwerte bei Tumorpatienten. Endoskopische Aktivität: keine (0), geringe (1), milde (2), deutliche (3) und ausgeprägte (4).

3.2.5 Extraintestinale Manifestationen

3.2.5.1 Augenbeteiligung

Kein Patientenfall.

3.2.5.2 Hautbeteiligung

Bei 3 MC-Patienten (1 Mann, 2 Frauen) wurde ein Erythema nodosum gesehen. In der untersuchten Subgruppe wurden keine Fälle mit Pyoderma gangrenosum oder einer nodulären Vaskulitis gefunden.

3.2.5.3 PSC

Primär sklerosierende Cholangitis wurde bei 2 Tumorpatienten (1 Mann, 1 Frau) mit CU festgestellt.

3.2.5.4 Periphere Arthralgien, Sakroilitis

An den peripheren Arthralgien litten 3 MC-Patienten (2 Männer, 1 Frau) und 1 Mann mit CU. Unter den Tumorpatienten gab es keinen Fall mit einer Sakroilitis.

3.2.6 Komplikationen (Abszess, Stenose, Fistel)

Abszesse wurden bei 8 Patienten (2 Männer, 6 Frauen) mit MC beobachtet. 7 Patienten (3 Männer, 4 Frauen) entwickelten Stenosen im Gastrointestinaltrakt, davon 6 (2 Männer, 4 Frauen) mit MC und ein Mann mit CI. Zudem wurden bei 6 MC-Patienten (2 Männer, 4 Frauen) verschiedene Fisteln entdeckt.

3.2.7 Operationen

Laut der vorliegenden Dokumentation mussten 19 Tumorpatienten (10 Männer, 9 Frauen) im Laufe der Erkrankungen wegen verschiedenen Gründen, meistens im Rahmen von CED, im Bereich des Gastrointestinaltrakts operiert werden. In dieser Gruppe befanden sich 16 MC-Patienten (9 Männer, 7 Frauen) und 3 Patienten mit CU (1 Mann, 2 Frauen). Die Zahl der Tumorpatienten und Zahl der bei denen durchgeführten Operationen wurde in der Tabelle 3.17 dargestellt.

	1 Operation Patientenzahl (Prozentzahl) (n=8)	2 verschiedene Operationen Patientenzahl (Prozentzahl) (n=7)	3 verschiedene Operationen Patientenzahl (Prozentzahl) (n=3)	4 verschiedene Operationen Patientenzahl (Prozentzahl) (n=1)
Diagnose:				
Morbus Crohn	5 (62,50 %)	7 (100 %)	3 (100 %)	1 (100 %)
- männlich	3 (37,50 %)	3 (42,86 %)	3 (100 %)	0 (0 %)
- weiblich	2 (25,00 %)	4 (57,14 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
Colitis ulcerosa	3 (37,50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	1 (12,50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	2 (25,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Colitis indeterminata	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- männlich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- weiblich	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 3.17 Quantitative und prozentuale Verteilung der operierten Tumorpatienten anhand der CED-Diagnose, des Geschlechtes und der Anzahl bei denen durchgeführten Operationen am Gastrointestinaltrakt.

Die Prozentzahlen berufen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der beschriebenen Subgruppe.

3.2.8 Begleiterkrankungen

3.2.8.1 Kardiale Vorerkrankungen

Bei 10 Patienten (7 Männer, 3 Frauen) mit einer CED und einer Tumorerkrankung wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, davon bei 5 Patienten (2 Männer, 3 Frauen) mit MC und 5 Männer mit CU. Bei einem Mann mit MC wurde eine CML und ein NET im terminalen Ileum diagnostiziert. Der andere MC-Patient hatte ein HCC. Bei drei Frauen mit MC und einer arteriellen Hypertonie wurde ein Hautkarzinom (malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom oder ein hochdifferenziertes verruköses Karzinom) festgestellt. Unter den Männern mit CU und einer arteriellen Hypertonie ergab sich zeitgleich die Diagnose eines Basalioms (2 Männer), eines Nierenzellkarzinoms (1 Mann), eines Prostatakarzinoms (1 Mann) oder eines Sarkoms der Leber (1 Mann).

Eine koronare Herzkrankheit war bei 2 Männern mit CU bekannt. Bei diesen Patienten wurden ein Basaliom und ein Prostatakarzinom diagnostiziert.

In der Gruppe von den Tumorpatienten mit CED wurde zudem ein Vorhofflimmern bei 3 Männern (2 mit MC und einem mit CU) festgestellt. Unter den Männern mit MC wurde bei einem Patienten eine CML und ein NET im terminalen Ileum diagnostiziert. Der andere Tumorpatient erhielt die Diagnose eines Tonsillen- und Zungengrundkarzinoms. Bei einem Tumorpatienten mit CU und Vorhofflimmern lag zeitgleich ein Basaliom vor.

3.2.8.2 Autoimmunerkrankungen

Kein Patientenfall.

3.2.8.3 Diabetes mellitus Typ 2

Bei 3 Patienten (2 Männer, 1 Frau) wurde ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Davon hatten 2 Patienten MC (1 Mann, 1 Frau) und ein Mann CU. Bei dem MC-Patienten wurde zudem Tonsillen- und Zungengrundkarzinom erkannt. Die Frau mit MC und Diabetes mellitus Typ 2 erhielt auch eine Diagnose eines Basalioms. Der Patient mit CU litt zudem an einem Prostatakarzinom.

3.2.8.4 Infektionskrankheiten

6 Patienten (4 Männer, 2 Frauen) hatten nebenbefundlich eine *Clostridioides difficile*-Infektion als Diagnose bekommen, davon litten 3 (2 Männer, 1 Frau) an MC, 2 (1 Mann, 1 Frau) an CU und ein Mann an CI. Unter den MC-Patienten fanden sich zudem die Diagnosen CML und NET im terminalen Ileum (1 Mann), Tonsillen- und Zungengrundkarzinom (1 Mann) oder Plattenepithelkarzinom (1 Frau). Der Patient mit CU litt an einem Sarkom der Leber. Bei der Frau mit CU und einer *Clostridioides difficile*-Infektion war zudem ein Rektumkarzinom bekannt. Bei dem Patienten mit CI wurde Morbus Hodgkin erkannt.

Eine CMV-Kolitis wurde bei 2 Männern diagnostiziert, davon hatte ein Patient CU und der andere CI. Bei dem Patienten mit CU war zudem ein Basaliom bekannt. Der CI-Patient erkrankte außerdem an Morbus Hodgkin.

3.2.8.5 Psychische Erkrankungen

Bei 5 Patienten (2 Männer, 3 Frauen) wurde eine psychische Krankheit festgestellt, davon hatten 4 Patienten (3 Frauen mit MC, 1 Mann mit CU) eine Depression. Bei einem Patienten mit MC wurde eine Anpassungsstörung diagnostiziert.

Unter den Patientinnen mit MC und Depression ergaben sich im Einzelnen die Diagnosen einer AML (1 Frau), eines Brustkarzinoms (1 Frau) oder eines Basalioms (1 Frau). Der MC-Patient mit einer Anpassungsstörung erkrankte dazu an einem Tonsillen- und Zungengrundkarzinom. Bei dem CU-Patienten mit Depression war auch ein Sarkom der Leber bekannt.

3.2.9 Präkanzerose Veränderungen

Bei 2 Männern mit CU wurde der V. a. IPMN gestellt, davon bei einem ein Hauptgang- und bei dem anderen ein Seitentyp. Bei dem Patienten mit V. a. Hauptgang-IPMN wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Der andere Patient erhielt die Diagnose eines malignen Melanoms.

Eine MC-Tumorpatientin erhielt die Diagnose einer Cervixdysplasie. Zudem war bei ihr ein Plattenepithelkarzinom bekannt.

3.2.10 Nikotinkonsum und Ex-Nikotinkonsum

In dieser Subpopulation haben 2 Patienten mit MC aktiv geraucht. Zudem wurden bei diesen Patienten HCC oder Adeno-CUP dd Lungenkarzinom erkannt.

3 andere Patienten mit MC (1 Mann, 2 Frauen) berichteten, dass sie in der Vergangenheit geraucht haben. Bei dem Patienten war NHL bekannt. Die beiden Frauen litten zudem an einem Hautkarzinom (Plattenepithelkarzinom oder hochdifferenziertes verruköses Karzinom).

3.2.11 CED-Therapie bei vorliegender Tumorerkrankung

Wie bereits erwähnt wurde bei 20 Patienten zuerst eine CED und erst danach eine Tumordiagnose gestellt. Diese Subgruppe wurde hier beschrieben.

Bei einem Patienten wurden zwei verschiedene Tumorerkrankungen (Rektumkarzinom und Schilddrüsenkarzinom) nach der CED-Diagnose erkannt – dieser Patient wurde hier zweimal beschrieben.

Patienten, bei denen die Diagnosedaten unklar waren, konnten nicht erfasst werden.

Die genauen Einnahmeperioden von Medikamenten waren anhand der vorliegenden Dokumentation leider nicht immer zu eruieren.

Die Daten wurden zudem in der Tabelle 3.18 dargestellt.

3.2.11.1 Hautkarzinom

3.2.11.1.1 Plattenepithelkarzinom

Eine MC-Patientin wurde mit Azathioprin vortherapiert. Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose hatte sie keine CED-Therapie mehr (Tabelle 3.18).

Eine andere Patientin mit MC war unter einer Therapie mit Azathioprin, als die maligne Hauterkrankung bei ihr festgestellt wurde. Im weiteren Verlauf wurde die Therapie mit Azathioprin beendet und auf Adalimumab umgestellt (Tabelle 3.18).

3.2.11.1.2 Malignes Melanom

Ein Patient mit CU hat als CED-Therapie Cyclosporin A erhalten, als die Tumordiagnose gestellt wurde. Nach der Resektion des Hautkarzinoms wurde die CED-Therapie auf Azathioprin umgestellt (Tabelle 3.18).

Die zweite Patientin aus dieser Gruppe, die an MC litt, wurde im Jahr der Tumordiagnose mit Ustekinumab therapiert. Nach der Operation des Tumors wurde die Therapie fortgeführt (Tabelle 3.18).

3.2.11.1.3 Basaliom

Ein Mann mit MC war unter einer Therapie mit Azathioprin. Es war aber nicht klar, ob er im Jahr der Tumordiagnosestellung auch dieses Medikament eingenommen hat. Vier Jahre nach der Operation des Hautkarzinoms wurde eine Therapie mit Adalimumab begonnen (Tabelle 3.18).

3.2.11.1.4 Hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor

Diese Patientin hatte ein paar Jahre vor der Tumordiagnosestellung Azathioprin eingenommen. Danach wurde keine CED-spezifische Medikation eingesetzt (Tabelle 3.18).

3.2.11.2 Gastrointestinale Tumore

3.2.11.2.1 Appendix-NET

Keine Vortherapien bekannt. Nach der Operation des Tumors erhielt der Patient Azathioprin. Die Therapie musste im weiteren Verlauf auf Adalimumab und später auf Ustekinumab umgestellt werden (Tabelle 3.18).

3.2.11.2.2 Colon transversum

Ein Mann mit MC blieb ohne CED-spezifische Therapie (Tabelle 3.18).

3.2.11.2.3 Colon descendens

Der Patient hatte ein paar Jahre vor der Tumordiagnose Infliximab erhalten. Im Jahr der Tumordiagnose war er unter einer Therapie mit Azathioprin. Ein paar Jahre nach der Resektion des Tumors wurde eine Therapie mit Adalimumab begonnen (Tabelle 3.18).

3.2.11.2.4 Rektum

Die beiden CU-Erkrankten hatten in der Vergangenheit eine Therapie mit Azathioprin. Zum Zeitpunkt und nach der Tumordiagnose blieben sie ohne CED-Therapie (Tabelle 3.18).

3.2.11.3 Maligne hämatologische Erkrankungen

3.2.11.3.1 CML

Dieser Tumorerkrankte mit MC wurde früher mit Azathioprin und Adalimumab therapiert. Im Jahr der Tumordiagnose hat er Methotrexat als CED-Therapie erhalten. Im weiteren Verlauf erhielt er verschiedene Biologika (Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab) (Tabelle 3.18).

3.2.11.3.2 NHL

Der Patient hat vor der Tumordiagnose Azathioprin bekommen. Unter einer Therapie mit Adalimumab ist bei ihm NHL diagnostiziert worden. Diese Therapie wurde beendet (Tabelle 3.18)

3.2.11.3.3 HL

Als Vortherapie wurde bei diesem Tumorerkrankten Azathioprin genannt. Im Jahr der Tumordiagnose war er unter Infliximab. Nach der Diagnosestellung wurde diese Therapie beendet (Tabelle 3.18).

3.2.11.4 Leberkarzinom

Laut den Vorbefunden hatte der Patient mit HCC in der Vergangenheit Azathioprin bekommen. Diese Therapie wurde ein paar Jahre vor der Tumordiagnose abgesetzt. Danach erhielt der Patient keine CED-spezifische Therapie mehr (Tabelle 3.18).

Der Patient mit Lebersarkom und CU blieb bis zum Zeitpunkt und nach der Tumordiagnose ohne CED-Therapie (Tabelle 3.18).

3.2.11.5 Prostatakarzinom

Der Patient hatte einige Jahre vor der Tumordiagnose Azathioprin bekommen. Nach der Diagnosestellung wurde die Therapie auf 6-Mercaptopurin und später auf Biologika (Infliximab, Vedolizumab) umgestellt (Tabelle 3.18).

3.2.11.6 Mammakarzinom

Als bei der Patientin Brustkrebs diagnostiziert wurde, war sie unter einer Therapie mit Azathioprin. Diese Therapie wurde später fortgeführt (Tabelle 3.18).

3.2.11.7 Seminom

Bei dem Patienten wurden keine Vor-/Therapien genannt (Tabelle 3.18).

3.2.11.8 Schilddrüsenkarzinom

Bei dem Patienten wurden keine Vortherapien genannt. Ein paar Jahre nach der Tumordiagnose wurde eine Therapie mit Azathioprin begonnen (Tabelle 3.18).

3.2.11.9 Adeno-CUP dd Lungenkarzinom

Der Patient hat vor der Tumordiagnose Azathioprin bekommen. Die Therapie ist ein paar Jahre vor der Tumordiagnosestellung abgesetzt worden. Im weiteren Verlauf blieb der Patient ohne CED-spezifische Therapie (Tabelle 3.18).

3.2.12 Therapie der Tumorerkrankungen

Abhängig von der Tumordiagnose wurden bei den Patienten verschiedene Therapieformen verwendet. In der Gesamtgruppe von den Tumorpatienten wurden 22 Patienten (14 Männer, 8 Frauen) wegen der Tumordiagnose operiert. Ein Patient musste wegen zwei verschiedenen Tumordiagnosen (in der Abbildung 3.40 und den Kalkulationen wurde er nur einmal erfasst) zweimal operativ versorgt werden. 11 (8 Männer, 3 Frauen) erhielten eine Chemotherapie. Eine Frau bekam zudem eine Antikörpertherapie und ein Mann eine Immuntherapie. 7 Tumorerkrankten (6 Männer, 1 Frau) wurden wegen der Tumordiagnose radiotherapiert (Abbildung 3.40).

Eine Patientin wurde auch mit photodynamischer Therapie (PDT) behandelt (Subkapitel 3.2.12.1.1).

Leider konnten nicht bei allen Tumorpatienten die verwendeten Therapiemethoden erfasst werden, v. a. bei den Patienten mit den Hauttumoren (3 Patienten; 2 Männer, 1 Frau).

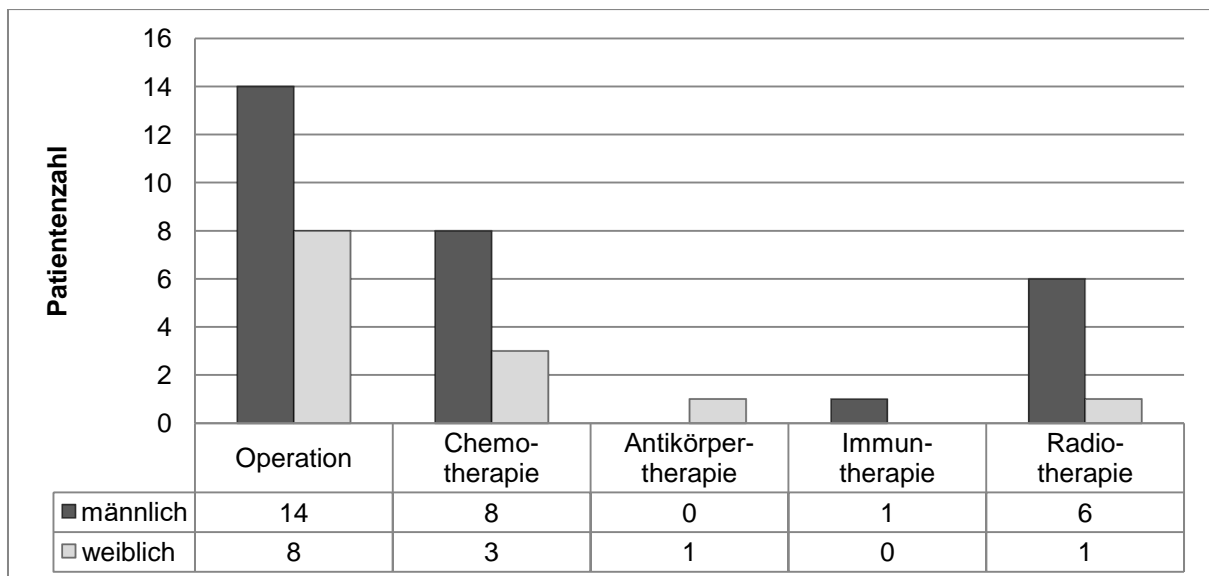


Abbildung 3.40 Zahl der Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit CED, bei denen verschiedene Therapieformen zur Tumorbehandlung verwendet wurden.

3.2.12.1 Hautkarzinom

3.2.12.1.1 Plattenepithelkarzinom

Bei einer Patientin erfolgte eine Resektion in toto sowie eine photodynamische Therapie (PDT). Die Therapie des Patienten mit rezidivierenden Spinaliomen war leider unklar. Laut der vorliegenden Dokumentation wurde jedoch die vorher eingenommene Medikation mit Azathioprin abgesetzt (Tabelle 3.18).

Die zweite Tumorpatientin wurde erfolgreich operiert, eine PDT wurde von ihr abgelehnt. Zudem wurde eine Umstellung der Azathioprintherapie empfohlen, was jedoch nicht wahrgenommen wurde. Im weiteren Verlauf wurde erneut ein klinischer Verdacht auf mehrere Plattenepithelkarzinome an den Unterschenkeln gestellt. Eine weitere Therapie und Abklärung war von der Patientin nicht gewünscht (Tabelle 3.18).

3.2.12.1.2 Malignes Melanom

Alle drei Patienten wurden erfolgreich operiert (Tabelle 3.18).

3.2.12.1.3 Basaliom

Das therapeutische Prozedere war leider nur bei einem Patienten (Mann mit MC) bekannt. Das Basaliom wurde bei ihm komplett reseziert (Tabelle 3.18).

3.2.12.1.4 Hochdifferenziertes verruköses Karzinom dd Buschke-Löwenstein-Tumor

Das Karzinom wurde bei der Patientin komplikationslos operativ entfernt (Tabelle 3.18).

3.2.12.2 Gastrointestinale Tumore

Bei 8 Patienten wurde der Tumor R0-reseziert. 1 Patient mit CU und einem Rektumkarzinom hat eine Operation abgelehnt und erhielt eine Radiochemotherapie. Eine adjuvante systemische Chemotherapie bekamen zudem zwei MC-Patienten (Tabelle 3.18).

3.2.12.3 Maligne hämatologische Erkrankungen

Die beiden Patientinnen mit AML erhielten eine Chemotherapie. Eine musste dazu bestrahlt werden (Tabelle 3.18).

Der Patient mit CML war bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Jahr 2019) unter einer Immuntherapie mit Imatinib (Tyrokinasehemmer) (Tabelle 3.18).

Der Patient mit NHL war unter einer Radiochemotherapie (Tabelle 3.18).

Der Patient mit HL hat eine Chemotherapie erhalten (Tabelle 3.18).

3.2.12.4 Leberkarzinom

Der Patient mit HCC wurde mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) und Radiotherapie behandelt. Der zweite erhielt eine Chemotherapie und wurde operiert (Tabelle 3.18).

3.2.12.5 Prostatakarzinom

Die beiden Patienten wurden mittels Radiotherapie behandelt. Ein Patient wurde zudem operiert (Tabelle 3.18).

3.2.12.6 Mammakarzinom

Die Betroffene wurde operiert und erhielt eine Chemo- und eine Antikörpertherapie (Tabelle 3.18).

3.2.12.7 Nierenzellkarzinom

Der Patient wurde erfolgreich operiert (Tabelle 3.18).

3.2.12.8 Seminom

Der Patient wurde chemotherapiert und operiert (Tabelle 3.18).

3.2.12.9 Schilddrüsenkarzinom

Der Patient wurde mit einer Radiojodtherapie behandelt und operiert. Zudem wurden während der Operation die Lymphknotenmetastasen entfernt (Tabelle 3.18).

3.2.12.10 Adeno-CUP dd Lungenkarzinom

Der Patient wurde mit einer Radiochemotherapie behandelt (Tabelle 3.18).

3.2.12.11 HNO-Tumore

Die beiden Tumoren (Zungengrundkarzinom, Tonsillenkarzinom) konnten operativ entfernt werden (Tabelle 3.18).

Tumor- diagnose	Stadium	Geschlecht	Jahr der CED- Dgn.	CED	Jahr der Tumor- Dgn.	CED-Vortherapie		Tumorthherapie					CED-Therapie zum Zeitpunkt der Tumordiagnose		CED-Therapie nach der Tumordiagnose	
						CED- Med.	Einnahme- dauer	OP	CTX	AKT	IT	RT	CED- Med.	Einnahme- dauer	CED- Med.	Einnahme- dauer
Plattenepithel- karzinom		weiblich*	1977	MC	08.2008	AZA	1996	X					-	-	n.b.	n.b.
		weiblich	2013	MC	12.2016	-	-	X					AZA	01.2016– 08.2017	ADA USTE	2017-2019 2019-weiter
		männlich	2005	CU	n. b.	AZA MTX INF VEDO	2010–2015 2016–2017 2017–2018 2018–weiter						n. b.	n. b.		
Malignes Melanom		männlich	2003	CU	2004	-	-	X					CycA	2004	AZA	2005
		weiblich	2018	MC	07.2019	-	-	X					USTE	03.2019	USTE	weiter
	pT1a N0 M0 S0	weiblich	n. b.	CU	07.2012	-	-	X					-	-	AZA	2016
Basaliom		männlich	2005	MC	2012	AZA	2005–n. b.	X					AZA	2005–n. b.	ADA	2016-weiter
		männlich	2005	CU	n. b.	AZA 6-MP	2007 2007–weiter						n. b.		6-MP	weiter
		weiblich	2000	MC	n. b.	AZA	2013						n. b.		-	-

hochdiff. verruköses Karzinom dd BLT		weiblich	1983	MC	2003	AZA	2000	X						-	-	-	-
Appendix-NET		weiblich	2008	MC	08.2008	-	-	X						-	-	AZA	2009-2012
	pT1a pN0 R0	männlich	2002	MC	05.2016	-	-	X						-	-	6-MP	2013-2015
																AZA	12.2016
																ADA	01.2017
																USTE	2017-2018
																	2018-weiter
Zökum- karzinom	pT3 pN2 cM0 G2	männlich	2008	MC	03.2001	-	-	X	X					-	-	-	-
Kolonkarzinom, Colon transversum	pT3 N1 Mx	männlich	2008	MC	11.2008	-	-	X	X					-	-	AZA	2010-2019
																INF	2013
																ADA	2014
																VEDO	2014-2016
																USTE	2017
																MTX	2018
	pT3 pN0 L0 V0 Pn0 R0	männlich	1984	MC	12.2016	-	-	X						-	-	-	-

Kolonkarzinom, Colon descendens	pT2 pN0 L0 V0 R0 G2	männlich	2001	MC	01.2016	INF	2011–2012	X					AZA	2015–2016	ADA	2019-weiter
Kolonkarzinom, Rektum	uT3 cN0 cM0	männlich* ¹⁾	1972	CU	04.2013	AZA	2008–2009		X			X	-	-	-	-
	pT2 pN0 L0 V0 R0 G1	weiblich	2005	CU	04.2017	AZA	2007–2010	X					-	-	-	-
Dünndarm- karzinom, NET		männlich* ²⁾	1997	MC	10.1997	-	-	X					-	-	AZA	1999-2002
	ADA														2012-2013	
	MTX														2016-2017	
	INF														09-10.2017	
	USTE														2017-2018	
VEDO	2018-weiter															
AML		weiblich	2010	MC	10.2007	-	-		X			X	-	-	AZA	2010-2015
		weiblich	2007	MC	12.2002	-	-		X				-	-	AZA	2010-2012
															ADA	2012-2017
															INF	2018-weiter

CML		männlich* ²⁾	1997	MC	04.2017	AZA ADA	1999–2002 2012–2013				X		MTX	2016–2017	INF USTE VEDO	09-10.2017 2017-2018 2018-weiter
NHL	II E B	männlich	2008	MC	03.2019	AZA	2015–2018		X			X	ADA	2018–2019	-	-
HL	CS IVB	männlich	2006	CI	12.2012	-	-		X				AZA INF	2007–2012 2012	-	-
HCC	T3b Nx M0	männlich	2008	MC	2017	AZA	2012					X	-	-	-	-
Lebersarkom	Stadium IV	männlich	2001	CU	07.2006	-	-	X	X				-	-	-	-
Prostata- karzinom	5/10 Gleason	männlich	2014	CU	04.2011	-	-					X	-	-	MTX 6-MP GOLI INF VEDO	2015 2016-2017 2016 2017 2017-2018
	pT2a, pN0, Pn1, R1	männlich	2004	CU	06.2014	AZA	2008	X				X	-	-	6-MP INF VEDO	2015 2015-2016 2017-weiter
Mamma- karzinom	pTis N0, G3	weiblich	2005	MC	2018	-	-	X	X	X			AZA	2008–weiter	AZA	2008-weiter
Nierenzell-	pT1a pNx L0	männlich	2017	CU	11.2014	-	-	X					-	-	-	-

karzinom	V0 G2 R0															
Seminom	pT2 cN0 L0 V1 S1 R0	männlich	2010	CU	06.2019	-	-	X	X				-	-	-	-
Schilddrüsen- karzinom	pT1b N0 M0	männlich* ¹⁾	1972	CU	2001	-	-	X					-	-	AZA	2008-2009
Adeno-CUP dd Lungen-CA	cT4 cN0 cM0	männlich	1970	MC	07.2013	AZA	1999–2006		X			X	-	-	-	-
Zungengrund- karzinom		männlich* ³⁾	n. b.	MC	12.2005	AZA	n. b.	X					AZA	n. b.	AZA	2018-weiter
Tonsillen- karzinom	T1 N0 M0	männlich* ³⁾	n. b.	MC	08.2006	AZA	n. b.	X					AZA	n. b.	AZA	2018-weiter

Tabelle 3.18 Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit CED. Gruppencharakteristik anhand der Tumordiagnose (mit Stadiums, Diagnosedatum), der CED, des Geschlechtes, des Jahres der CED-Diagnose, der Tumortherapie sowie CED-Therapie vor und nach der Tumordiagnose.

*¹⁾ Patient mit Rektum- und Schilddrüsenkarzinom; *²⁾ Patient mit NET im terminalen Ileum und CML; *³⁾ Patient mit Zungengrund- und Tonsillenkarzinom.

BLT - Buschke-Löwenstein Tumor, MC – Morbus Crohn, CU – Colitis ulcerosa, CI – Colitis indeterminata. CUP - cancer of unknown primary; Dgn. – Diagnose, OP – Operation, CTX – Chemotherapie, AKT – Antikörpertherapie, IT – Immuntherapie, RT – Radiotherapie, n. b. – nicht bekannt. Med. – Medikament/-e, AZA – Azathioprin, ADA – Adalimumab, CycA - Cyclosporin A, GOLI – Golimumab, INF – Infliximab, 6-MP – 6-Mercaptopurin, USTE – Ustekinumab, VEDO – Vedolizumab.

3.2.13 Labordiagnostik

3.2.13.1 Hämoglobinspiegel

Wie bereits im Subkapitel 3.1.11.1 erwähnt wurde ein Mittelwert aller Hämoglobinwerte bei jedem Patienten ausgewertet und eingestuft. 11 (5 Männer, 6 Frauen) von 32 Tumorpatienten (34,38 %) hatten normwertige Hämoglobinwerte. An einer mäßigen Anämie litten 13 Männer und 5 Frauen (56,25 %). Eine schwere Anämie konnte bei 3 Tumorpatienten (9,38 %) festgestellt werden (Abbildung 3.41).

Die Prozentzahlen berufen sich auf die beschriebene Patientensubgruppe.

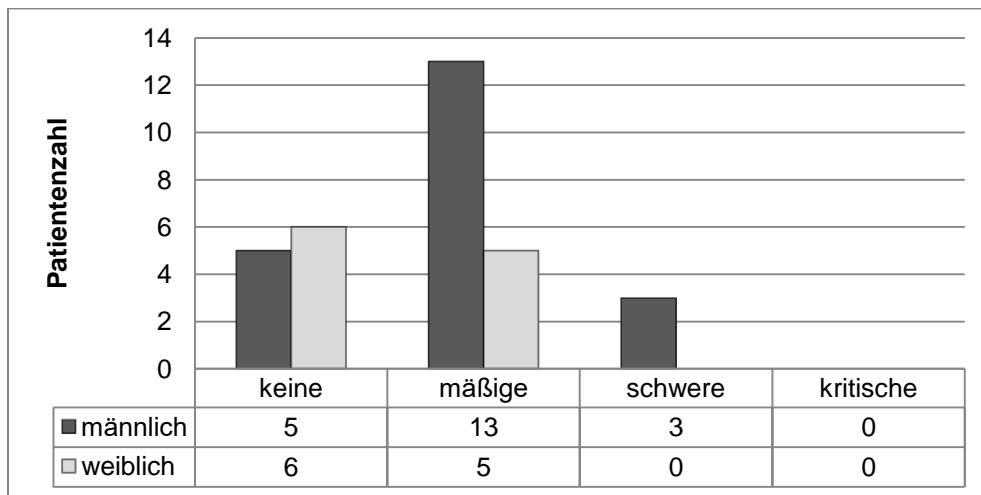


Abbildung 3.41 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten mit CED anhand des Geschlechtes und Schweregrad der Anämie (n=32).

3.2.13.1.1 Hämoglobinwerte unter den Tumorpatienten mit Morbus Crohn

In der Gruppe von Tumorpatienten mit MC wurden bei 10 Patienten (4 Männer, 6 Frauen) normwertige Hämoglobinwerte gemessen. 8 Patienten (5 Männer, 3 Frauen) hatten eine mäßige und 2 Männer eine schwere Anämie (Abbildung 3.42).

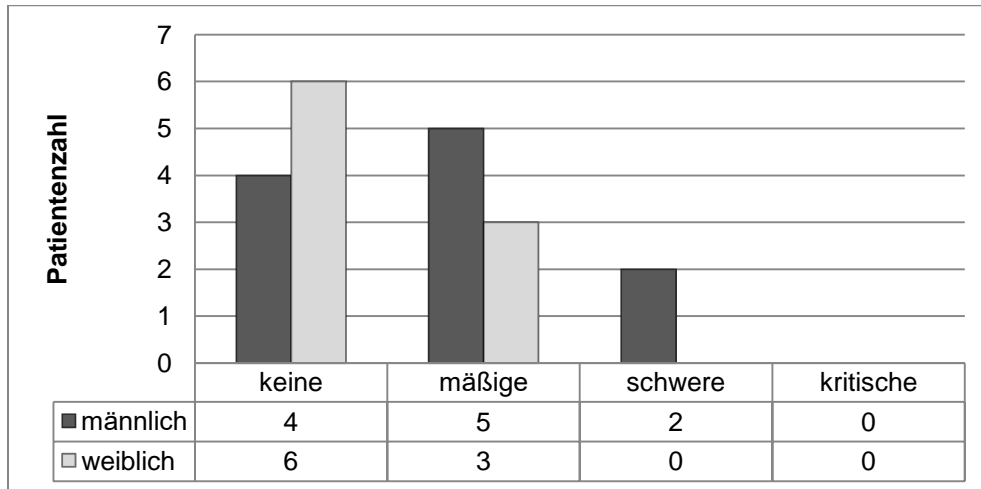


Abbildung 3.42 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten mit Morbus Crohn anhand des Geschlechtes und Schweregrad der Anämie (n=20).

3.2.13.1.2 Hämoglobinwerte unter den Tumorpatienten mit Colitis ulcerosa

Patienten mit CU hatten meistens eine mäßige Anämie (9 Fälle, davon 7 Männer, 2 Frauen). Ein Patient hatte normwertige Hämoglobinwerte. Es wurde zudem ein Patient mit einer schweren Anämie gefunden (Abbildung 3.43).

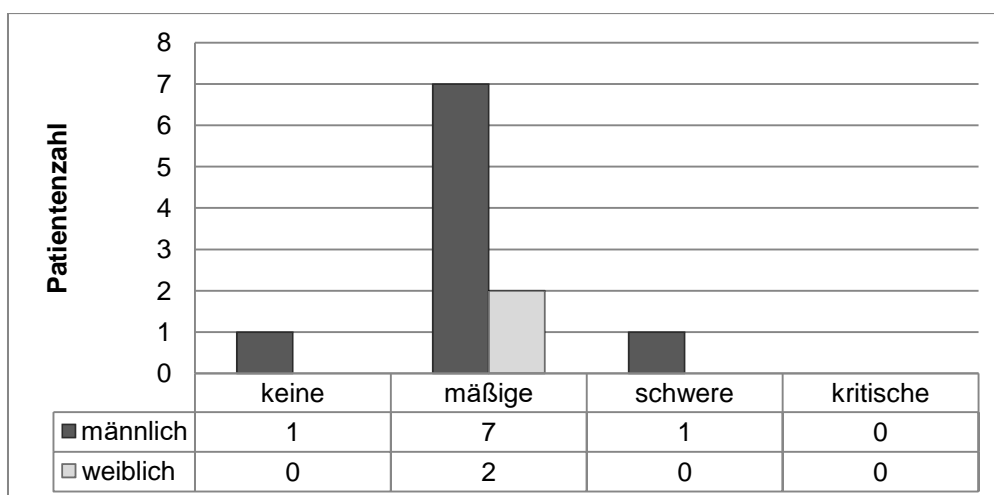


Abbildung 3.43 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten mit Colitis ulcerosa anhand des Geschlechtes und Schweregrad der Anämie (n=11).

3.2.13.1.3 Hämoglobinwerte beim Tumorpatienten mit Colitis indeterminata

Der einzige Tumorerkrankte mit CI litt an einer mäßigen Anämie.

3.2.13.2 EBV-Status

Wie bereits im Subkapitel 3.1.11.2 erwähnt, wurde bei manchen Patienten eine Laborkontrolle zum Ausschluss einer EBV-Infektion durchgeführt. In der Tumorpatientengruppe sind diese Werte bei 4 Patienten (12,50 % der Tumorpatienten; 2 Männer, 2 Frauen) abgenommen worden. In zwei Fällen (6,25 % der Tumorerkrankten; 1 Mann, 1 Frau) wurde die Infektion laborchemisch bestätigt.

3.2.13.3 CMV-Status

Diese Laborkontrollen wurden bei 15 Tumorpatienten (46,88 % der Tumorerkrankten; 11 Männer, 4 Frauen) und bei 5 Patienten (15,63 %; 3 Männer, 2 Frauen) konnte der Verdacht einer aktiven/stattgehabten CMV-Infektion bestätigt werden.

3.2.13.4 Sterblichkeit

Unter den 32 Tumorpatienten sind bis Ende des ausgewerteten Zeitraums (Jahr 2019) 2 Patienten verstorben. Die beiden waren Männer mit MC.

Für eine statistische Überlebenszeitanalyse zeigte sich die Anzahl der verstorbenen Patienten zu gering. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Gruppe von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht, die sich zwischen 01.01.2014 und 31.12.2018 in der gastroenterologischen Ambulanz der 3. Medizinischen Klinik (Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie) des Universitätsklinikums Augsburg in Behandlung befanden. Ziel der Arbeit war es, die Patienten mit Tumorerkrankungen und gleichzeitiger CED genauer zu analysieren unter der Fragestellung, ob Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie und/oder Biologika seltener oder häufiger Tumorerkrankungen entwickelten als Patienten, die andere oder keine CED-spezifischen Medikamente bekamen.

In der Patientenkohorte litten die meisten Patienten an einem MC (210 Patienten, 63,06 % der Fälle). 109 (32,73 %) Patienten mit CU und 14 (4,20 %) Fälle mit CI kamen zudem zur Auswertung. Dies entspricht den bekannten Häufigkeiten. Ein MC tritt dabei häufiger unter erwachsenen Frauen als bei Männern auf [5, 7]. In unserer Studie wurde eine diskret erhöhte Anzahl der MC-Patientinnen (113) im Vergleich zu männlichen MC-Patienten (97) gesehen. Für die CU ist es so, dass häufiger etwas mehr männliche als weibliche Patienten betroffen sind [7]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (59 männliche und 50 weibliche Patienten). Die Zahl der CI zeigte sich anteilmäßig gering mit 8 Männern und 6 Frauen in der Subgruppe. Die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte, dass die Diagnosen auf die beiden Geschlechter gleichmäßig verteilt waren.

Die Patienten erkrankten an ihrer CED durchschnittlich im Alter von 31,55 Jahren, was den bekannten Altersgipfel für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entspricht, da die Erstdiagnose zwar in allen Altersgruppen auftreten kann, bei 60 – 85 % der Fälle jedoch im Alter unter 40. Lebensjahr gestellt wird [2].

Bei MC kann sich die Krankheit in jedem Teil des Gastrointestinaltrakts manifestieren. Unter den MC-Patienten aus der Studienkohorte trat die Erkrankung am häufigsten im Dünndarm und Dickdarm auf. Auch in der Literatur werden diese Stellen als häufige Primärlokalisationen für den MC beschrieben [4]. Eine entzündliche Aktivität im oberen Gastrointestinaltrakt wurde bei 57 Patienten (27,00 %) nachgewiesen, was häufiger als generell beschrieben ist (5 %; [6]). 26 Patienten (12,38 % der Subgruppe) waren von einer Pankolitis betroffen.

In der Patientensubgruppe mit CU waren 40 Patienten von 109 (36,70 % der Subgruppe) mit einer Pankolitis betroffen, was auch etwas mehr als publizierte Daten aus den Literaturquellen (20 %) entspricht [34].

Chronisch entzündliche Erkrankungen können zudem mit verschiedenen extraintestinalen Manifestationen als Begleiterscheinungen assoziiert sein. In der untersuchten Population waren 52 Patienten (15,61 %) davon betroffen. Verglichen zu bereits veröffentlichten Studien lagen die Ergebnisse in dem bekannten Inzidenzbereich (5 – 50 %; [21]).

Eine Augenbeteiligung betraf nur nicht-onkologische Patienten und wurde bei 12 Patienten mit CED nachgewiesen, was 3,60 % der Gesamtpopulation entspricht. Diese Manifestation gilt als eher seltene und erscheint normalerweise bei 4 – 12 % der CED-Betroffenen [21], zum Teil wird eine deutlich niedrigere Inzidenz angegeben (2 – 5 % der Patienten mit CED) [22].

Hautbeteiligung scheint eine der häufigsten extraintestinalen CED-Manifestationen zu sein. Es ist dabei wichtig, zunächst medikamentös-toxische Nebenwirkungen auszuschließen, bevor die Diagnose einer extraintestinalen Manifestation gestellt wird [14]. Unsere Studienpopulation wies drei Formen von Hautmanifestationen auf: Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum und noduläre Vaskulitis.

Ein Erythema nodosum ist die häufigste Form der Hautbeteiligung bei CED und tritt häufiger bei Frauen und MC-Patienten (4 – 15 % MC-Patienten, 3 – 10 % CU-Patienten) auf [21, 22]. In unserer Studiengruppe waren mit diesem gesundheitlichen Problem 15 Frauen (4,50 %) im Vergleich zu 2 Männern (0,60 %) konfrontiert (12 MC- (3,60 %) und 2 CU-Patienten (0,60 %)), sodass die Ergebnisse im Vergleich zu den Literaturdaten eher niedriger waren.

Ein Pyoderma gangrenosum wird normalerweise in der Gruppe von CU-Patienten häufiger diagnostiziert [21]. Unter den Patienten mit CED betraf dies 0,4 – 2 % der Fälle [22]. Die beiden mit Pyoderma gangrenosum betroffenen Studienpatienten (0,60 %) waren Frauen mit CU.

Bei 4 – 5 % Patienten mit CED können pathologisch erhöhte Leber- und Cholestasewerte oder/und eine pathologische Anatomie im Bereich des Gallenwegsystems nachgewiesen werden, die mit einer primär sklerosierenden

Cholangitis (PSC) verbunden sind. Dieses Phänomen wird häufiger unter Patienten mit CU gefunden [21]. In der Studienpopulation waren 10 Patienten von dieser Krankheitsmanifestation betroffen (3,00 %), davon hatten 8 CU und 2 MC.

Patienten mit CED klagen häufig über Gelenkschmerzen. Periphere Arthralgien wurden bei 56 Patienten (16,82 %) mit CED angegeben. Laut der Literatur sind die Beschwerden häufiger bei MC- (10 – 20 %) als bei CU-Patienten (5 – 10 %) angegeben [22]. Unter den Studienpatienten haben 48 Betroffene mit MC (41,41 %) über Beschwerden im Bereich der peripheren Gelenke berichtet. Im Gegensatz zu Patienten mit CU, wo die Symptommhäufigkeit unter den CU-Patienten niedriger war als in den publizierten Studien (6 Patienten; 1,80 %). Eine Sakroilitis, die eine Form der axialen Arthralgien ist, wurde von 2 Frauen mit MC und einer Patientin mit CU berichtet. Axiale Arthralgien treten häufiger unter Männern und bei 3 – 5 % der Patienten mit CED auf. Davon haben 25% Patienten eine Sakroilitis (0,75 – 3,75 % allen Patienten) [22]. Die in der Studie betroffenen Frauen machten 0,90 % der Gesamtpopulation aus, was den bereits bekannten Daten entspricht.

Im Laufe einer CED können verschiedene Komplikationen auftreten. In der Stichprobe wurden bei 85 Patienten (25,53 %) Abszesse diagnostiziert, meistens bei Patienten mit MC (81; 38,57 % der MC-Erkrankten). Stenosen betrafen 46,67 % und Fisteln 48,09 % der Patienten mit MC. In der Literatur ist es beschrieben, dass 48 – 52 % der MC-Patienten in 5 Jahren nach Diagnoseerhaltung und 69 – 70 % der Patienten 10 Jahren verschiedene Komplikationen entwickeln, davon ist normalerweise circa die Hälfte der Patienten von Stenosen betroffen [42]. Eine andere Literaturquelle schrieb über 30 – 40 % der MC-Erkrankten, die Fisteln entwickeln [5]. Unter den Patienten mit CU sind diese Komplikationen eher selten zu beobachten. 1,83 % der CU-Patienten entwickelten Abszesse, was fast den Daten aus der Literatur entspricht (3 %; [5]). Die gleiche Literaturquelle beschreibt, dass 9 % der Patienten mit CU im Laufe der Erkrankung Stenosen im Gastrointestinaltrakt entwickeln und 4 % der Betroffenen an Fisteln leiden [5]. In der Arbeit zeigten sich die Fallzahlen niedriger – 4,57 % der CU-Patienten hatten Stenosen und 2,75 % der Betroffenen litten an Fisteln.

In unserer Kohorte wurden viele Patienten aus verschiedenen Gründen operiert. Meistens waren die Eingriffe mit der Haupterkrankung verbunden. In der Gruppe von operierten Patienten mit CED wurde die Darmerkrankung durchschnittlich im

früheren Alter (Durchschnittswert 29,70 Jahre; Median 27,00 Jahre) erkannt, als unter den Patienten, die bis Ende 2019 wegen einer CED keine Operation hatten (Durchschnittswert 33,16 Jahre; Median 28,00 Jahre). Der Unterschied zeigte sich jedoch gering. Es kann jedoch bestätigt werden, dass Patienten mit früherem Erkrankungsalter und somit längerer Erkrankungsdauer häufiger operiert werden müssten.

67,62 % der MC-Patienten wurde mindestens einmal operiert. Die Rate zeigte sich im Vergleich zu den bereits publizierten Daten höher (50 %; [5]). Manche Studien sagen jedoch, dass sogar 90 % der MC-Patienten im Laufe der Erkrankung operiert werden müssen [36]. Unter den Patienten mit CU zeigte sich die Zahl der Operierten viel niedriger (11,00 %) im Vergleich zur Literatur (35 – 40 %; [5, 36]).

Es darf aber nicht vergessen werden, dass die endoskopische und operative Versorgung von Stenosen in der Arbeit zusammenbeschrieben und bewertet wurde, sodass die Allgemeinzahl der Operationen bei MC-Patienten etwas höher sein kann.

Patienten mit CED haben ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Normalbevölkerung, kardiovaskuläre Komplikationen oder Krankheiten zu entwickeln [29, 43]. In der untersuchten Population wurde bei 34 Patienten (10,21 % der Gesamtgruppe) eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. In der Normalbevölkerung litt fast jeder dritte erwachsene Person laut der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA 2014/2015-EHIS) an einer bekannten arteriellen Hypertonie [35]. In einer Meta-Analyse wurde festgestellt, dass es unter den Patienten mit CED zudem ein moderat erhöhtes Risiko für die Entwicklung ischämischer Gefäßkrankheiten gibt [43]. Eine große Studie aus Kanada, bei der 8.060 Patienten mit CED untersucht wurden, zeigte, dass das Risiko eines akuten ischämischen Myokardinfarktes um 26 % höher ist im Vergleich zu Normalbevölkerung. Eine andere Studie aus Dänemark erwähnte sogar ein 59 % erhöhtes Risiko [43]. In der untersuchten Gruppe hatten 3 Patienten (0,90 % der Gesamtpopulation) ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte, was einer sehr niedrigen Zahl entspricht. In dieser Patientengruppe befanden sich jedoch relativ junge Patienten (Mittelwert des Alters: 46,83 Jahre; 19 – 86 Jahre) und 56,46 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung unter 50 Jahre alt.

In dieser Arbeit wurden nicht alle kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel Hyperlipidämie oder Adipositas miterfasst, die auch bei der Entstehung von kardiovaskulären Krankheiten möglicherweise eine wichtige Rolle spielen.

Die Patienten in unserer Studie litten nicht nur an gastroenterologischen oder onkologischen Erkrankungen. Es wurden zudem verschiedene Begleiterkrankungen der Patienten analysiert. Bei manchen Krankheiten waren jedoch die Patientenzahlen sehr gering.

Die Koinzidenz zwischen den Schilddrüsenkrankheiten sowie CED wurde in einer japanischen Literaturübersicht dargestellt [46]. Die Prävalenz von den Schilddrüsenkrankheiten (Hypo- oder Hyperthyreoidismus) unter den Patienten mit CED betrug 2 – 8 %. In der untersuchten Patientenpopulation wurden bei 10 Patienten Probleme mit der Schilddrüse diagnostiziert, was 3,00 % der Gesamtgruppe entspricht und in dem oben genannten Bereich liegt.

Eine multisystemische Autoimmunerkrankung in der Form des systemischen Lupus erythematodes (SLE) wurde in der untersuchten Patientengruppe bei 3 MC-Patienten (0,90 % der Gesamtgruppe) erkannt. Gleichzeitiges Vorhandensein von CED und SLE ist eher selten und es wurde noch nicht bewiesen, dass es einen Zusammenhang in Entstehung der beiden Krankheiten gibt [47].

Unter den Patienten mit Psoriasis kann häufiger CED diagnostiziert werden [54, 55], davon bei MC öfters als bei CU [54]. Die Prävalenz von Psoriasis unter den Patienten mit CED liegt laut verschiedenen Studien zwischen 2 – 9 % [54] und kann sogar dreifach höher im Vergleich zu Prävalenz in der Normalbevölkerung sein [56]. In der untersuchten Patientengruppe haben 6 Patienten (1,80 %) eine Psoriasis, was fast den Studiendaten entspricht. Die Krankheit wurde meistens bei MC-Patienten (5 Fälle) diagnostiziert.

Es bleibt noch unklar, ob es einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und CED gibt. In einer Studie aus Korea wurde eine erhöhte Inzidenz der Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 unter den Patienten mit CED beobachtet [44]. Zudem wurde gesehen, dass das Risiko höher bei Patienten mit MC war. Dieses Phänomen kann u. a. mit den endokrinen Störungen im Rahmen der CED, aber auch in Zusammenhang mit einer durchgeführten Steroidtherapie auftreten [44]. Laut einer Studie aus dem Jahr 2017 betrug die Prävalenz 7,70 % unter den Erwachsenen in

Deutschland [45]. In der untersuchten Gruppe von Patienten mit CED litten 14 Patienten an Diabetes mellitus Typ 2, was 4,20 % der Gesamtpopulation entspricht und ein vergleichsweise niedrigeres Vorkommen darstellt.

CED gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) [27, 81]. Eine unter 654 Patienten durchgeführte retrospektive Studie aus den USA zeigte eine CDI-Inzidenz von 6,70 % unter den Patienten mit CED [48]. In einer anderen Literaturquelle wurde beschrieben, dass die CDI 5,10 – 16,70 % der Patienten mit CED betrifft [50]. Zudem haben verschiedene Studien gezeigt, dass die CDI häufiger unter den CU-Erkrankten auftritt [49]. In der Arbeit wurde eine durch *Clostridioides difficile* verursachte Infektion bei 18 Patienten (5,40 % der Gesamtpopulation) festgestellt, davon meistens mit MC (10 Patienten). Die Patientenzahl liegt im aus einer der Studien zitierten Inzidenzbereich.

Patienten mit CED gelten als Risikopatienten für die Entwicklung oder Reaktivierung einer CMV-Infektion [51]. In der Arbeit wurde bei 7 Patienten (2,10 % der Gesamtgruppe) eine CMV-Kolitis diagnostiziert. Es wurde jedoch nicht abgegrenzt, ob es eine neue Infektion oder eine Virusreaktivierung war.

Zudem sind die Patienten mit CED oft von psychischen Störungen betroffen [52, 53]. Etwa 26 – 30 % der Patienten mit CED leiden an Depression und 21 – 31 % an Angststörungen [52]. In einer retrospektiven Studie aus Kanada an einer großen Gruppe mit 6119 Patienten wurde auch festgestellt, dass eine Depression, Angststörungen und eine bipolare Störung ein häufiges Problem unter den CED-Betroffenen sind [53]. In der Arbeit wurden verschiedene psychiatrische Störungen bei insgesamt 20 Patienten (6,00 %) diagnostiziert, unterdessen am häufigsten eine Depression (16 Fälle, 4,80 %) erkannt wurde. Die Zahlen sind jedoch niedriger als die aus der zitierten Studie.

In der Patientenkohorte wurden einzelne Patienten gefunden, die auch IPMN, Barrett-Metaplasie im Ösophagusbereich oder Cervixdysplasien hatten. Leider konnten keine Vergleichstudien gefunden werden, wo die Inzidenz von diesen Erkrankungen unter den Patienten mit CED beschrieben wurde. Was aber bereits bekannt ist, dass Frauen mit CED, die eine immunsuppressive Therapie bekommen, häufiger pathologische Papanicolaou Abstriche haben, sodass jährliche

gynäkologische Kontrollen zu empfehlen sind [59]. In der untersuchten Gruppe waren davon 4 Frauen (2,37 % der Frauen) betroffen.

Anämie ist unter den Patienten mit CED eine der häufigsten Komplikationen [38]. Die Daten bzgl. der Prävalenz sind sehr heterogen. Manche Studien erwähnen, dass die Prävalenz von Anämie unter den Patienten mit CED 24 % beträgt [37, 38]. Andere Quellen berichten sogar über Inzidenzen von 74 % [38]. Die Anämieraten unter den ambulanten Patienten sind häufig niedriger als die von stationär behandelten Patienten mit CED. Zudem ist Anämie häufiger unter MC- als CU-Patienten zu finden [37, 39]. In unserer Studie wurde diese Komplikation bei 132 Patienten (39,64 % der Gesamtgruppe) festgestellt und wurde öfters unter Probanden mit CU (44,04 %) gefunden, anders als in der Literatur beschrieben. Unter den MC-Patienten waren 37,62 % betroffen.

Patienten mit CED erhalten oft Immunmodulatoren und/oder Biologika. Aus der Gruppe von Immunmodulatoren wurde in der Studienkohorte am häufigsten Azathioprin verschrieben. Unter den Patienten mit MC haben 153 Patienten (72,86 %) dieses Medikament bekommen. In der Gruppe von den CU-Patienten wurden damit 59 Patienten (54,13 %) therapiert. Auch die Mehrheit der kleinsten Patientensubgruppe mit CI wurde mit Azathioprin behandelt (12 Fälle; 85,71 %). Dieses Medikament ist auch als Basis bei steroidabhängigen Verläufen empfohlen [19]. In einer Cochrane-Metaanalyse (7 Studien) wurde jedoch beobachtet, dass die Wirkung dieser Therapie besser bei Patienten mit MC als bei CU ist [19].

Aus allen Komplikationen, die durch CED-Medikamente verursacht werden können, ist die durch die Einnahme von Azathioprin verursachte akute Pankreatitis eine der häufigsten. Manche Studien beschreiben, dass 7 % der Patienten mit MC diese Komplikation entwickeln, meistens unabhängig von der Medikamentendosis [40]. Eine retrospektive Studie aus Portugal berichtet über eine Prävalenz von 3,50 % unter den Patienten mit CED. In der betroffenen Gruppe litten alle Patienten an MC [40]. Zudem zeigte eine deutsche Studie mit 510 Patienten ähnliche Ergebnisse (7,30 %) [41]. In unserer Arbeit wurde bei 16 Patienten (4,80 %) eine Azathioprin-induzierte akute Bauchspeicheldrüsenentzündung in der Vergangenheit diagnostiziert. Meistens waren MC-Patienten damit betroffen (13; 3,90 %).

6-Mercaptopurin als Produkt der Verstoffwechslung von Azathioprin war der zweithäufigste verwendete Immunmodulator unter den Studienpatienten. Die anderen Arzneimittel wie Cyclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus oder Tofacitinib wurden nur bei einzelnen Patienten verabreicht.

Zudem wurden 5 Patienten (1,50 %) aus der Gesamtgruppe in der Vergangenheit mit Interferon-alpha therapiert. In der vorliegenden Dokumentation wurden keine anderen Gründe für den Einsatz dieser Medikation gefunden als möglicherweise eine off-label Therapie wegen CED. Im weiteren Krankheitsverlauf musste die Therapie bei den Patienten umgestellt werden.

In der Gruppe der verwendeten Biologika wurden die anti-TNF-Alpha-Antikörper in den Patiententherapien favorisiert. 41,90 % der MC-Patienten erhielt Adalimumab, danach kamen Infliximab (38,08 %), Ustekinumab (18,09 %) und Vedolizumab (9,52 %). Zudem wurden 2 Patienten aus dieser Subgruppe mit Certolizumab pegol behandelt. Dieses Medikament ist in Deutschland zur CED-Behandlung nicht zugelassen und wurde in den beiden Fällen wegen rheumatischen Erkrankungen verabreicht.

Bisher wurde bei steroidrefraktärem Verlauf des MC nach Versagen einer Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie eine Behandlung mit anti-TNF-Alpha-Antikörpern (alleine oder in Kombination mit Azathioprin/6-Mercaptopurin) empfohlen [14]. Diese Empfehlung entspricht den bei den aus der Studiengruppe MC-Patienten angewendeten Therapien. In der neuesten Konsultationsfassung der S3-Leitlinie von Juni 2021 wurde erwähnt, dass als Erstlinientherapie nach der Remissionsinduktion eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat, anti-TNF-Alpha-Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab eingesetzt werden soll [80].

Unter den Patienten mit CU wurden auch am häufigsten anti-TNF-Alpha-Antikörpern (Infliximab – 36,69 %, Adalimumab – 24,77 %) zur CED-Therapie verwendet. Danach folgten Vedolizumab (20,18 %), Golimumab (6,42 %) und Ustekinumab (1,83 %). Als Therapieeskalation bei CU bei Azathioprin/6-Mercaptopurin-refraktärem Krankheitsverlauf wird in den Leitlinien der DGVS aus Biologikagruppe auch anti-TNF-Alpha-Antikörpern, dazu Vedolizumab oder Ustekinumab erwähnt [19].

Golimumab und Vedolizumab erhielten eine Zulassung im Jahr 2014. Die Medikamente können im Falle einer moderat bis-schweren Entzündung im Rahmen von CED (Vedolizumab) oder mittelschwerer bis schwerer CU (Golimumab) angewendet werden [75]. Ustekinumab ist seit Mitte Jahr 2019 bei mittelschweren bis schweren Verläufen von CU zugelassen (was die niedrige Anzahl an Patienten bei CU mit diesem Medikament erklärt) [75], im Fall des MC bereits seit 2016 [76].

In dieser Arbeit war das Hauptaugenmerk auf die Auswertung von Tumorpatienten mit CED gelegt. Zu dieser Gruppe gehörten 32 Patienten (9,61 % der Gesamtgruppe), davon erhielten 4 Patienten 2 diverse Tumordiagnosen.

Die CED-Erstdiagnose wurde bei diesen Patienten etwas später (durchschnittlich 8,45 Jahre) als bei nicht-onkologischen CED-Patienten gestellt. Eine statistische Auswertung zeigte, dass mit steigendem Alter bei der CED-Erstdiagnose die Wahrscheinlichkeit einen Tumor zu entwickeln um 8,80 % höher lag.

Meistens (20 Fälle) wurde in dieser Subgruppe die Tumorerkrankung nach Diagnose der CED erkannt, im Durchschnitt nach 8,34 Jahren im Alter von 48,34 Jahren. In den anderen Fällen wurden die malignen Erkrankungen entweder zum gleichen Zeitpunkt (3 Patienten) oder bereits vor der Erstmanifestation der CED (5 Patienten) diagnostiziert. Patienten mit unklaren CED-Erstdiagnosedaten sowie nicht bekannten Tumordiagnosedaten wurden nicht mit eingerechnet.

Die Mehrheit der Tumorerkrankten waren Männer (21; 65,63 %). Es wurde eine Tendenz festgestellt, dass Männer häufiger als Frauen Tumorerkrankungen entwickelten und die Wahrscheinlichkeit unter den Männern an einer malignen Erkrankung zu erkranken 2,4-mal höher war.

Zudem zeigte die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen CED-Diagnosen (MC, CU oder CI) und der Tumorentstehung gab.

Die Krankheit manifestierte sich unter den Tumorpatienten meistens im Dünn- und Dickdarm. Eine Pankolitis betraf 8 Tumorerkrankte mit CED (25,00 %), was etwas mehr im Vergleich zu den nicht-onkologischen Patienten (21,93 %) betrug. Die Anzahl der Tumorpatienten mit CU und einer Pankolitis lag bei 3 von 12 Patienten (25 % der Subgruppe). Bei 4 Patienten aus dieser Subgruppe wurde zuerst eine

CED- und erst danach eine Tumordiagnose (Kolon-, Prostata-, Hautkarzinom sowie Morbus Hodgkin) gestellt. Bei niedrigen Patientenzahlen ist es nicht möglich festzustellen, ob eine entzündliche Aktivität im Sinne einer Pankolitis einen Einfluss auf die Tumorentstehung hatte. Es ist jedoch bekannt, dass der Befall und die Ausprägung der CED mit hoher Entzündungsaktivität die Entstehung von Kolonkarzinomen begünstigen kann [5, 67, 68].

Extraintestinale Manifestationen waren in der Tumorpatientengruppe häufiger als in der Gesamtgruppe vorhanden (28,13 %). Meistens litten die Patienten an Arthralgien (4 Fälle; 12,50 % der Gruppe), was den Literaturdaten entspricht [22]. Zudem wurden bei einzelnen Patienten ein Erythema nodosum (3; 9,37 %) oder eine PSC (2; 6,25 %) erkannt. Die beiden Patienten, die an einer PSC litten, hatten auch CU. Bei einer Frau wurde ein Kolonkarzinom erkannt, bei einem Mann ein malignes Melanom. Die beiden erhielten zuerst die CED- und später eine Tumordiagnose. Der Krankheitsverlauf der Patientin wurde genauer unter den Kolonkarzinomen beschrieben. Bei dem männlichen Patienten wurde ein malignes Melanom ein Jahr nach der CED-Diagnosestellung festgestellt. Bis zur Hautkrebsdiagnose erhielt er jedoch nur Glukokortikosteroide als CED-Therapie. Wegen einer ausgeprägten Entzündung im Darm musste der Patient im Laufe der Erkrankung proktokolektomiert werden.

Verschiedene Komplikationen betrafen fast immer MC-Tumorpatienten, im Vergleich zu den nicht-onkologischen Patienten wurde ein prozentualer Unterschied nur bei den Abszessen beobachtet. An Abszesse litten 8 Tumorerkrankten (40,00 %). In der Gruppe von Patienten ohne Tumorerkrankungen lag die Prozentzahl bei 25,58 %, was einer niedrigeren Anzahl entsprach. Stenosen und Fisteln entstanden in den beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit (Tumorpatienten: jeweils 30 % der Gruppe; nicht-onkologische Patienten: Stenosen 32,56 %, Fisteln 33,55 %). Der einzige Tumorpatient mit CI hatte Stenosen im Gastrointestinaltrakt. Dieser Patient litt auch an einer Pankolitis. In den endoskopischen Befunden wurde bei ihm fast immer eine ausgeprägte Entzündung (15 von 17 Befunden) beschrieben, was auch die Neigung zur Stenosenentstehung erklären kann. Eine maligne Erkrankung im Bereich des Gastrointestinaltrakts konnte bei ihm jedoch ausgeschlossen werden. Der Patient erhielt die Diagnose Hodgkin Lymphom 6 Jahre nach der CED-Diagnosestellung.

Die onkologischen Patienten mit MC wurden im Vergleich zur Gesamtgruppe etwas häufiger operiert. Die Rate lag bei 80,00 % (16 von 20 Patienten). Bei einem Patienten wurde während einer Operation (Ileozökalresektion) als Zufallsbefund ein Appendix-NET erkannt. Die Zahl der operierten Tumorpatienten mit CU zeigte sich jedoch niedriger (27,00 %) als in der Literatur (35 – 40 %; [5, 36]). Die nicht-operierten Tumorpatienten mit CED erhielten die CED-Erstdiagnose durchschnittlich später (43,33 Jahre; Median 38,50 Jahre) als die operierten Tumorerkrankten (37,78 Jahre; Median 36,50 Jahre). Gleich wie in der Gesamtpatientengruppe – je länger die Krankheit dauerte, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient wegen CED operiert werden musste.

Mit den Begleiterkrankungen waren nur einzelne Tumorpatienten betroffen. Unter den onkologischen Patienten mit CED wurde CDI häufiger als in der Gesamtpopulation (5,40 %) diagnostiziert (6 von 32 Patienten; 18,75 %), was auch öfter als in der Literatur ist (5,10 – 16,70 %; [50]). Die CDI wurde sowohl bei den nicht-onkologischen als auch bei den onkologischen Patienten häufiger unter Patienten mit MC erkannt. Eine CMV-Infektion betraf 2 Tumorerkrankten (6,25 % der Subgruppe)

Was auffallend ist, dass 5 Tumorpatienten (15,63 %) an psychische Erkrankungen litten und 4 Patienten (12,50 %) eine Depression hatten. Die Prozentzahlen zeigten sich höher als bei den nicht-onkologischen Patienten, jedoch weiterhin niedriger als die Angaben aus der Literaturquelle (26 – 30 %; [52]). Es kann jedoch bemerkt werden, dass in der Studienkohorte bei den onkologischen Patienten viel häufiger eine Depression diagnostiziert wurde als bei den nicht-onkologischen Patienten (3,99 % der Gruppe). Patienten mit CED und onkologischen Erkrankungen sind noch mehr gefährdet eine Depression zu entwickeln und es sollte selbstverständlich eine psychologische Unterstützung angeboten werden [53].

Nikotinkonsum ist ein der vermeidbaren Krebsrisikofaktoren. Unter den onkologischen Patienten hatten 2 Patienten (6,25 % der Gruppe) zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung aktiv geraucht. Zudem gaben 3 Patienten (9,38 %) ehemaligen Nikotinkonsum an. Alle diesen Patienten litten an MC. Bei dieser Erkrankung gilt das Rauchen als ein Risikofaktor bei der Krankheitsentstehung. Es kann aber auch den Krankheitsverlauf verschlechtern [3, 6]. Im Vergleich zu den nicht-onkologischen Patienten zeigten sich die Zahlen der aktiv rauchenden Patienten geringer (6,25% zu

7,30 %). Die Prozentzahl der nicht-onkologischen Patienten, die früher geraucht haben, zeigte sich jedoch niedriger (4,32 %).

Eine Anämie wurde bei der Mehrheit der onkologischen Patienten (65,63 %) erkannt, was einer viel höheren Anzahl der Patienten als in der Literatur beschrieben darstellt [37, 38]. Dies war natürlich nicht nur mit der CED assoziiert, sondern auch mit den vorhandenen Tumorerkrankungen. In dieser Gruppe hatten auch häufiger CU-Patienten (90,90 %) im Vergleich zu MC-Patienten (50 %) eine Anämie.

In der Arbeit war es wichtig festzustellen, wie häufig die Malignome in der Patientenkohorte diagnostiziert wurden. Bei den Patienten, bei denen zuerst CED erkannt wurde (20 Fälle), war es zudem relevant, ob die CED-Therapie/-n sowie die Krankheitsaktivität einen Einfluss auf die Malignomentstehung hatten.

Patienten mit CED haben ein erhöhtes Risiko ein Kolonkarzinom zu entwickeln [25, 69]. Es ist bekannt, dass eine langjährige CU das Risiko einer Erkrankung an einem Kolonkarzinom erhöht [32] - nach 10 Jahren um 1,60 % nach 20 Jahren um 8,30 % und nach 30 Jahren um 18,40 % [62, 63]. Außer einer langen Erkrankungsdauer (mehr als 6 - 8 Jahre) sind auch andere Faktoren wie Erkrankungsbeginn in jungem Alter, hohe Krankheitsaktivität, koexistente PSC, positive Familienanamnese bzgl. Kolonkarzinom, Befall und Ausprägung der CED für die Karzinogenese von zentraler Bedeutung [5, 67, 68]. Bei CU mit hoher Krankheitsaktivität (ausgedehnte oder linksseitige) kann das Kolonkarzinomrisiko sogar um ca. 2- bis 3-fach steigen [6]. Als protektiv gegen Karzinomentstehung bei den Patienten mit CU kann eine Therapie mit 5-Aminosalicylaten (z. B. Mesalazin) [19, 67] angesehen werden, jedoch nur bei längerer und regelmäßiger Medikamenteneinnahme [70, 71].

In unserer Patientenkohorte wurden 8 Patienten (2,40 %) mit einem Kolonkarzinom gefunden, von denen bei 5 (1,50 %) eine Tumorerkrankung nach der CED-Diagnose erkannt wurde. In dieser Subgruppe litten 3 Patienten an MC und 2 an CU. Diese Patientenzahl zeigte sich für die statistischen Auswertungen zu niedrig, um relevante Schlussfolgerungen davon ziehen zu können.

Der Zeitraum zwischen der CED-Diagnosestellung und Tumordiagnose lag bei den oben erwähnten 5 Patienten zwischen 12 und 41 Jahren (Mittelwert 22,80 Jahre; Median 15,00 Jahre), sodass es sich bei allen um eine langjährige CED handelte als einer der Risikofaktoren für eine Tumorentstehung [5, 67, 68]. 3 von 5 Patienten

erkrankten an CED in jungem Alter (unter 30 Jahre; 18, 21 und 28 Jahre alt) als weiteren Risikofaktor [5, 67, 68]. Die CED bei den restlichen zwei Patienten wurde etwas später, im Alter von 36 und 42 Jahren, diagnostiziert.

Ein Patient mit MC, bei dem ein Tumor im Colon descendens 15 Jahre nach der CED-Erstdiagnose erkannt wurde, wurde in unserem Krankenhaus erst nach der Tumorerkennung koloskopiert. 5 von 6 Koloskopien zeigten bei diesem Patienten weiterhin eine ausgeprägte CED-Aktivität. Calprotectin im Stuhl wurde bei ihm nur einmal kontrolliert, sodass es für die Auswertung keine Rolle spielte. Bis zur Tumordiagnose wurde der Patient über ein Jahr mit Infliximab therapiert. Die Therapie wurde dann auf Wunsch des Patienten abgesetzt. Ein paar Jahre blieb der Patient ohne CED-spezifische Therapie. Im weiteren Verlauf erhielt er Azathioprin und unter dieser Medikation wurde bei ihm der Tumor diagnostiziert. Diese Therapie wurde beendet. 3 Jahre nach der Tumordiagnose wurde eine Therapie mit Adalimumab begonnen.

Ein Appendix-NET wurde bei einem anderen Patienten mit MC als Zufallsbefund während einer Ileozökalresektion 14 Jahren nach der CED-Diagnosestellung erkannt. Bis zum diesen Zeitpunkt erhielt der Patient keine Immunmodulatoren oder Biologika. Er wurde jedoch über circa 12 Jahre bis zur Tumordiagnose mit Mesalazin behandelt. Ein paar Wochen vor der Diagnosestellung erfolgte eine Koloskopie, die keine entzündliche Aktivität nachwies. Die Follow-Up-Koloskopien zeigten jedoch immer eine milde bis ausgeprägte Entzündung. Auch die Calprotectinwerte zeigten sich stets erhöht. Im Verlauf wurde eine CED-spezifische Therapie mit Azathioprin eingeleitet. Bei fehlendem Ansprechen erfolgte eine Umstellung zuerst auf Adalimumab und später auf Ustekinumab.

Bei dem dritten MC-Patienten wurde im Colon transversum im Anastamosenbereich 32 Jahre nach der CED-Diagnose ein Tumor erkannt. Im System wurden leider keine Vorsorgekoloskopien dokumentiert, nur eine Follow-Up-Untersuchung, die einen unauffälligen Befund (keine Aktivität) zeigte. Die Calprotectinwerte wurden bei diesem Patienten mindestens einmal jährlich kontrolliert. Es wurde ein schwankender Verlauf mit undulierenden Werten beobachtet. Dieser Patient wurde mit keinem CED-spezifischen Medikament therapiert.

Wie bereits erwähnt befanden sich in dieser Subgruppe auch 2 Patienten mit CU. Der Mann erkrankte nach der CED-Diagnose an zwei verschiedene Tumorerkrankungen (Schilddrüsenkarzinom, Rektumkarzinom). Eine Neoplasie im unteren Gastrointestinalbereich wurde bei ihm nach langjähriger Erkrankung (41 Jahre) festgestellt. Vier Jahre vor Tumordiagnosestellung wurde der Patient mit Azathioprin über circa vier Monate behandelt. Zudem hat er über circa 5 Jahre bis zur Tumordiagnose Mesalazin eingenommen. Bis zur Tumorerkennung wurde der Patient unregelmäßig endoskopisch untersucht. Meistens wurde eine milde Aktivität beschrieben. Im System wurden keine Calprotectinwerte dokumentiert.

Die letzte Patientin aus dieser Patientensubgruppe litt an CU und PSC. Es ist gezeigt, dass Patienten mit CED und PSC dreimal häufiger ein Kolonkarzinom entwickeln können, besonders Patienten mit CU [60]. Bei solchen Patienten kann das Kolonkarzinom häufiger im Rechtskolon diagnostiziert werden [60], deswegen sollte bei ihnen die Krankheitsaktivität regelmäßig kontrolliert werden. Bei der oben genannten Patientin wurde ein Rektumkarzinom 12 Jahre nach der CED-Erstdiagnose erkannt. Laut der vorliegenden Dokumentation wurde die Patientin intermittierend über insgesamt 6 Jahre mit 5-Aminosalicylaten (Mesalazin) sowie über 3 Jahre mit Azathioprin therapiert. Leider war es nicht zu eruieren, ob sie auch Ursodeoxycholsäure zur PSC-Therapie eingenommen hat. Ab dem zweiten Erkrankungsjahr wurde die Patientin regelmäßig in unserer Abteilung koloskopiert. Initial wurde wiederholt eine ausgeprägte Entzündung beschrieben und deswegen eine Therapie mit Azathioprin begonnen. Im Verlauf (ab dem siebten Erkrankungsjahr) zeigten sich endoskopisch unauffällige Befunde, ohne entzündliche Aktivität. Bei der Datenerhebung (Jahr 2019) stand die Patientin nur unter einer Therapie mit Mesalazin.

Ein Dünndarmkarzinom ist eine eher seltene Tumorerkrankung, die unter den Patienten mit MC häufiger auftreten kann [15, 24, 61, 64]. Die Prävalenz liegt bei 1,60 % [64]. In der untersuchten Population wurde ein Patient mit einem neuroendokrinen Tumor (NET) im terminalen Ileum gefunden, der an MC litt. Die Studie an den Patienten aus Dänemark und Schweden zeigte, dass das Erkrankungsrisiko an alle histologischen Subtypen des Dünndarmkrebses (Adenokarzinom, neuroendokriner Tumor, Sarkom) erhöht ist [24]. Bei diesem

Patienten wurde jedoch die CED im gleichen Jahr wie das NET diagnostiziert, sodass es eher als zwei unabhängige Faktoren in diesem Fall erscheint.

Zudem gibt es unter den Patienten mit MC ein erhöhtes Risiko für Malignome im Bereich des Magens [15]. In dieser Arbeit wurde kein Fall mit dieser Tumorerkrankung gefunden.

Bezüglich der extraintestinalen Tumoren gibt es nur wenige große bevölkerungsbezogene Studien, die ihre Entstehung unter den Patienten mit CED untersucht haben [61]. Die Tendenz zu vermehrten extraintestinalen Neoplasien bei Patienten mit CED ist jedoch bekannt. Eine Studie aus Dänemark (Übersichtsarbeit und Metaanalyse) über insgesamt 50 Arbeiten zeigte, dass Patienten mit CED ein erhöhtes Risiko an Hautkarzinomen und hepatobiliären Karzinomen zu erkranken haben [25]. Unter den Patienten mit MC wurde zudem eine Neigung zur Erkrankung an hämatologische Neoplasien sowie Lungenkarzinom detektiert. Zudem wurde in den anderen Literaturquellen ein erhöhtes Risiko für Urothelkarzinome bei MC-Kranken erwähnt und dass Leber- bzw. Gallengangstumore eher häufiger bei CU-Patienten detektiert werden [15, 17].

In unserer Studienkohorte wurden Hautkarzinome bei 10 (3,00 %) Tumorpatienten mit CED erkannt, davon bei 6 (1,80 %) Patienten nach der CED-Diagnose. Es ist bekannt, dass Patienten mit CED sowohl mit nicht-melanotischen Hautkarzinomen (Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinom) sowie mit Melanomen (eher therapieassoziiert) gefährdet sind [15], zum Teil auch Therapie-assoziiert.

Die restlichen Patientenzahlen, bei denen Tumoren nach CED-Erstdiagnose diagnostiziert wurde, waren nur jeweils einzelne pro Diagnose (CML (1), NHL (1), HL (1), HCC (1), Lebersarkom (1), Prostatakarzinom (1), Mammakarzinom (1), Seminom (1), Schilddrüsenkarzinom (1), Adeno-CUP dd Lungenkarzinom (1)).

Bei 4 Patienten (12,50 %) wurden zwei verschiedene Tumorentitäten erkannt. Wenn ein Patient mit CED bereits eine Tumorerkrankung hatte, verdoppelt sich das Risiko, ein Zweitkarzinom zu entwickeln im Vergleich zu den nicht-onkologischen Patienten mit CED [15, 17]. In der Studienkohorte hatte ein Patient mit CU zuerst ein Schilddrüsenkarzinom und danach nach mehreren Jahren ein Rektumkarzinom. Bei einer Frau mit MC wurde zweimal ein Plattenepithelkarzinom in verschiedenen Körperregionen diagnostiziert. Der andere MC-Kranke hatte ein NET im terminalen

Ileum im gleichen Jahr als bei ihm die CED diagnostiziert wurde. Zudem erkrankte er 20 Jahre später an CML. Der letzte Patient aus dieser Subgruppe hatte ein Zungengrund- und Tonsillenkarzinom. Die genauen Erkrankungsdaten waren jedoch nicht bekannt in diesem Fall. Von einer Zweitkarzinomentstehung sind meistens Männer mit CED, die über 50 Jahre alt sind, betroffen [17]. In dieser Studiengruppe befanden sich 3 Männer. Zwei davon, bei denen die Daten vollständig waren, erkrankten an einer zweiten Tumorerkrankung im Alter über 50 Jahre.

Wie bereits erwähnt gehören die Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) zu den am häufigsten verwendeten Immunmodulatoren unter den Patienten mit CED. Es ist bewiesen, dass eine Therapie mit diesen Arzneimitteln ein Risiko einer Entstehung von den nicht-melanotischen Hautkarzinomen und einem Lymphom erhöhen kann [14, 57, 58]. Die minimale bzw. Einnahmedauer, die eine Malignomentstehung begünstigen kann, ist jedoch unklar [57]. Im Fall des Lymphoms ist das Erkrankungsrisiko unter einer Therapie mit Thiopurinen sogar vierfach erhöht im Vergleich zu Normalbevölkerung [58, 65]. Eine CESAME-Kohorte, wo über 20.000 Patienten untersucht wurden, wies sogar ein fünffach erhöhtes Risiko einer Erkrankung unter einer Therapie mit Thiopurinen auf [19].

Bezüglich des Melanoms ist es bekannt, dass eine Therapie mit anti-TNF-Alpha-Antikörpern ein Erkrankungsrisiko möglich erhöhen kann [14]. Wenn es um ein nicht-melanotisches Hautkarzinom geht, gibt es noch nicht genug Daten, um diese Frage zu beantworten [29].

Zur CED-Behandlung sind oft Kombinationstherapien von Medikamenten aus verschiedenen Gruppen verwendet. Eine gleichzeitige Behandlung mit anti-TNF-Medikamenten und Thiopurinen kann ein Erkrankungsrisiko an einem Lymphom im Vergleich zu einer Monotherapie mit Thiopurinen steigern [57]. Bei gleichzeitiger Therapie mit Thiopurinen und Infliximab wurde zudem ein erhöhtes Risiko für ein hepatosplenisches T-Zell-Lymphom nachgewiesen [14]. Dieses Risiko steigt zudem bei jungen Männern ohne EBV-Nachweis an, die Azathioprin oder 6-Mercaptopurin als CED-Therapie bekommen [17]. Thiopurinen bringen jedoch nicht nur eine Gefahr der Malignomentstehung. Eine chinesische Studie bestätigte, dass diese Medikamente protektiv gegen Entstehung eines Kolonkarzinoms wirken können [63]. Trotzdem spielt eine Prophylaxe bei diesen Medikamenten eine große Rolle,

deswegen sollten die gefährdeten Patienten jährlich von den Hautärzten untersucht werden [59]. Zudem ist entsprechender Sonnenschutz empfohlen [80].

In den letzten Jahren wurden Biologika und ihre Nebenwirkungen, im Sinne der Begünstigung einer Neubildung von Neoplasien genauer analysiert. Eine Übersichtsarbeit von 28 verschiedenen Studien zeigte keine Korrelation zwischen der Malignomentstehung und einer anti-TNF-Therapie [65]. Es wurde jedoch eine Studie zitiert, wo das Risiko erhöht war, an einem Lymphom unter dieser Therapie zu erkranken [65]. Wie bereits erwähnt steigt das Risiko weiter bei einer Kombinationstherapie mit den Thiopurinen [65].

Infliximab dient auch als Therapeutikum in Behandlung einer rheumatoiden Arthritis. In den randomisierten Studien an den rheumatologischen Patienten wurden maligne Erkrankungen unter einer Therapie mit Infliximab selten diagnostiziert und hatten statistisch keinen signifikanten Wert [66]. In einer anderen prospektiven Kohortenstudie wurde jedoch bewiesen, dass Patienten unter einer Therapie mit den anti-TNF-Alpha-Antikörpern häufiger hämatologische Erkrankungen entwickelten, als diejenigen, die z. B. Methotrexat oder andere antirheumatische Mittel bekommen haben [66]. Im Jahr 2017 wurde eine prospektive Studie von Hyams und Kollegen auf 5766 Patienten publiziert, wo es bewiesen wurde, dass eine Therapie mit Infliximab kein erhöhtes Risiko einer Malignomentstehung unter pädiatrischen Patienten mit CED darstellt [72]. Die Literaturdaten bezüglich Biologika sind umstritten und nicht eindeutig, deswegen muss diese Problematik in weiteren Studien genauer untersucht werden.

In der Studienkohorte befanden sich 10 Patienten, bei denen ein Hautkarzinom diagnostiziert wurde. Bei 6 von diesen Betroffenen wurde zuerst eine CED erkannt. Eine MC-Patientin mit einem Plattenepithelkarzinom erhielt vor der Diagnosestellung über einige Jahre Azathioprin. Es war jedoch unklar, wann diese Therapie beendet wurde. Eine endoskopische Aktivität vor der Diagnosestellung war nicht eruierbar. In einer einzigen Follow-Up Koloskopie kurz nach der Tumordiagnosestellung wurde eine milde Aktivität beschrieben. Die andere Patientin mit MC und einem Plattenepithelkarzinom erhielt bis zum Zeitpunkt der Tumordiagnose über ein paar Monate Azathioprin. Die Therapie wurde dann beendet wegen der Tumorerkrankung. Eine Koloskopie vor der Tumordiagnose zeigte bei ihr eine milde Aktivität. In den Follow-Up-Untersuchungen wurde öfters eine ausgeprägte Aktivität beobachtet,

sodass eine Therapie mit Biologika (Adalimumab, im Verlauf Ustekinumab) eingeleitet wurde. Ein männlicher Patient mit CU entwickelte unter einer Therapie mit Cyclosporin A ein malignes Melanom. Die Therapie wurde von ihm über ein paar Monate eingenommen, danach erfolgte die Umstellung auf Azathioprin. Bei diesem Patienten waren keine Koloskopien mit Beurteilung der Aktivität dokumentiert. Die andere Patientin mit malignem Melanom litt auch an MC. Die Tumordiagnose wurde bei ihr nach ein paar Monaten einer Therapie mit Ustekinumab gestellt. Nach Resektion des Tumors wurde die Therapie fortgeführt. Vor der Tumorerkennung zeigte sich endoskopisch eine milde Krankheitsaktivität. Nach der Resektion des Melanoms wurde bei ihr in der Koloskopie eine unauffällige Schleimhaut beschrieben mit Remission der Erkrankung.

Ein Basaliom wurde bei einem MC-Patienten unter einer Therapie mit Azathioprin erkannt. Die genaue Einnahmedauer bis zur Tumordiagnose war jedoch nicht bekannt, wahrscheinlich war es ein paar Jahre. Im weiteren Verlauf wurde die Therapie auf ein Biologikum (Adalimumab) umgestellt. Der Patient wurde in unserer Klinik nur einmal, viele Jahre vor der Tumordiagnosestellung koloskopierte. Damals wurde eine milde Krankheitsaktivität beobachtet. In der Subgruppe von den Patienten, die nach CED eine Tumordiagnose erhielten, befand sich auch eine MC-Patientin, die eine eher seltene Tumorform entwickelte. Es wurde bei ihr ein hochdifferenziertes verruköses Karzinom oder ein Buschke-Löwenstein-Karzinom am Kolostoma erkannt. Histologisch war es nicht abgrenzbar, von welcher Form der Erkrankung die Patientin betroffen war. Eine Resektion zeigte sich bei dieser Patientin erfolgreich. Follow-Up-Koloskopien zeigten keinen Hinweis auf eine entzündliche Aktivität. Auch die Calprotectinwerte lagen im niedrigen Bereich. Zum Zeitpunkt der Tumorerkennung war diese Patientin seit 3 Jahren unter einer Therapie mit Azathioprin. Nach der Resektion wurde die Medikation beendet und bei fehlender CED-Aktivität wurde auf eine neue CED-Medikation verzichtet.

In der Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der CED-Therapie sowie der Tumorentstehung genauer untersucht. Die bereits erwähnten Daten von den Tumorpatienten mit CED, bei denen eine Tumorerkrankung unter der CED-Therapie diagnostiziert wurde (20 Fälle), wurden einer statistischen Analyse unterzogen. Bei kleinen Patientensubgruppen wurden statistisch keine signifikanten Unterschiede beobachtet. In manchen Kalkulationen zeigte sich jedoch ein Trend, so dass bei

einer höheren Anzahl der Patienten wahrscheinlich ein signifikantes Ergebnis zu erreichen wäre. Somit konnte in dieser Arbeit die Fragestellung, ob die biologische Therapie unter untersuchten Patienten die Malignomentstehung begünstigt, aufgrund der zu niedrigen Fallzahl, nicht beantwortet werden, da insgesamt nur eine sehr niedrige Tumorinzidenz zu verzeichnen war.

Als Laborparameter zur Beurteilung der Entzündungsausprägung im Bereich des Kolons dient ein Neutrophilenprotein – das Calprotectin [1]. Ein Spiegel niedriger als 150-200 µg/g zeigt eine Remission [33]. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Calprotectinwerte individuell sehr unterschiedlich sind und müssen in jedem einzelnen Fall gesondert abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf betrachtet werden. Der Calprotectinspiegel korreliert mit der endoskopischen Aktivität bei CED.

In unserer Arbeit konnte eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Calprotectinwerten im Stuhl sowie entzündlicher Aktivität in der Koloskopie nachgewiesen werden. Da die chronische Entzündung den Prozess einer Tumorentstehung beschleunigen kann, wurde die Krankheitsaktivität vor der Tumordiagnose bei den Patienten (20 Fälle), bei denen zuerst eine CED und erst später ein Tumor diagnostiziert wurden, kontrolliert. Nur 13 Patienten aus dieser Gruppe (65,00 %) erhielten in unserer Klinik vor der Tumordiagnose eine Koloskopie/-n. Meistens wurde eine milde entzündliche Aktivität im Bereich der Kolonschleimhaut beobachtet.

Anhand der vorliegenden Patientendaten ist es sichtbar, dass die Therapieverläufe der Patienten durch z. B. regelmäßigeres endoskopische Kontrollen, Abnahmen der Calprotectinwerte optimiert werden sollten. Um diese Voraussetzung zu erfüllen, ist es jedoch auch wichtig, dass die Patienten aktiv in die Behandlung eingebunden werden.

Zusammenfassend konnten in der Studienkohorte einige Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen gefunden werden. Im Vergleich zu bereits bekannten Literaturquellen gab es in unserer Studienkohorte keine vermehrten Tumorinzidenzen trotz des Einsatzes verschiedenster Biologika und Immunsuppressiva, was als sehr positiv bewertet wird. Unter den Tumorpatienten, bei denen unter einer laufenden CED-spezifischen Therapie Kolonkarzinome diagnostiziert wurden, konnten bekannte Risikofaktoren für die Karzinogenese

gefunden werden, wie zum Beispiel eine hohe Entzündungslast. Bei allen 5 Patienten handelte sich um eine langjährige CED, von denen bei 3 Patienten die CED in jungem Alter diagnostiziert wurde. Zudem gab es eine Patientin, die auch an eine PSC litt als bekannten Risikofaktor für die Karzinomentwicklung. Eine adäquate und sorgfältige Vorsorge bei solchen Risikopatienten ist zu empfehlen und muss in der Praxis auch weiterhin stringent eingehalten werden, insbesondere bei Erstdiagnose in frühen Jahren.

Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich in dieser rein deskriptiven Arbeit um zu kleine Patientensubgruppen handelte, so dass statistisch nicht nachgewiesen werden konnte, ob die durchgeführten CED-Therapien einen Einfluss auf die Tumorentstehung hatten. Es ist aber trotzdem bemerkenswert, dass die in unserer Patientengruppe verabreichten CED-Therapien keine vermehrten Signale für die Tumorentstehung verursachten.

Was gezeigt werden konnte, war, dass Männer mit CED in dieser Gruppe tendenziell häufiger an Tumoren erkrankten. In unserer Arbeit konnte zudem statistisch signifikant festgestellt werden, dass es mit einem steigenden Alter bei der CED-Erstdiagnose die Wahrscheinlichkeit, einen Tumor zu entwickeln, um 8,80 % höher lag ($p=0,025$). Die Tumorerkrankten in unserer Studie erhielten die Diagnose einer CED durchschnittlich im Alter von 40 Jahren, was eher im höheren Bereich des häufigstens ED-Alters ist.

Auch in unserer Kohorte konnten wir zeigen, dass Patienten mit früherem Erkrankungsalter und konsekutiv längerer Erkrankungsdauer häufiger operiert werden müssten.

Die Krankheitsaktivität mittels endoskopischer Befunde und Calprotectinwerte der Tumorerkrankten wurde analysiert und es wurde zwischen den beiden Variablen eine signifikante Korrelation gefunden. Um jedoch einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und einer Tumorentstehung bei den Patienten, die zuerst eine CED-Diagnose erhielten, zu untersuchen, zeigte sich diese Patientengruppe zu klein. Dennoch scheint die Tumorprävalenz in unserer Kohorte erfreulicherweise relativ niedrig zu sein trotz Einsatz verschiedenster moderner Therapieformen, was ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit ist. Eine erneute Analyse, auch prospektiv, mit

größerer Patientenzahl sowie längerer Nachverfolgung der Patienten wäre im nächsten Schritt wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Diese deskriptive Arbeit hat sich auf den Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (n=333), die sich zwischen 01.01.2014 und 31.12.2018 in der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Augsburg in der Behandlung befanden, fokussiert. Die verschiedenen Merkmale dieser Patientenkohorte wurden genauer untersucht und beschrieben. Es war relevant festzustellen, wie viele Patienten aus dieser Gruppe Tumorerkrankungen hatten und ob es einen Zusammenhang mit der erhaltenen CED-Therapie sowie der CED-Krankheitsaktivität gab.

In der Patientenkohorte wurden insgesamt 32 Patienten (9,61 %) gefunden, die außer einer CED auch an einer Tumorerkrankung litten. Eine statistische Analyse zeigte, dass Männer in dieser Gruppe tendenziell häufiger an Tumoren erkrankten ($p=0,051$). Zudem konnte es statistisch signifikant festgestellt werden, dass es mit einem steigenden Alter bei der CED-Erstdiagnose die Wahrscheinlichkeit, einen Tumor zu entwickeln, um 8,80 % höher lag ($p=0,025$).

Einige Patienten mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden, da zum Beispiel die genauen Diagnosedaten (CED oder Tumor) nicht zu eruieren waren.

20 Patienten (6,00 %) haben die Analysekriterien erfüllt, dass die Tumorerkrankung nach der CED erkannt wurde. Bei der Mehrheit der Patienten aus dieser Subgruppe wurden entweder ein Hautkarzinom (6) oder ein Kolonkarzinom (5) erkannt. Bei den Patienten mit Kolonkarzinomen waren einige der bekannten Risikofaktoren für die Tumorentstehung vorhanden. Alle Patienten litten an einer langjährigen CED, bei 3 wurde die CED in jungem Alter (unter 30 Jahre) erkannt und bei einer Patientin war auch eine PSC bekannt.

Die anderen Tumorerkrankungen wie CML, NHL, HL, HCC, Lebersarkom, Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Seminom, Schilddrüsenkarzinom (Zweitkarzinom bei einem Patienten), Adeno-CUP und Lungenkarzinom traten bei einzelnen Patienten auf.

Die Patientensubgruppen zeigten sich leider zu klein, um eine statistische Auswertung zwischen der Tumorentstehung sowie Therapien und Krankheitsaktivität untersuchen zu können. Die Fragestellung, ob die Therapie mit Biologika einen

Einfluss auf die Malignitätsentstehung hat, konnte somit nicht beantwortet werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass bei einer größeren Patientengruppe ein signifikanter Befund zu erwarten wäre.

Es ist zu beobachten, dass die Tumorprävalenz in unserer Kohorte trotz des Einsatzes verschiedenster Biologika und Immunsuppressiva erfreulicherweise relativ niedrig war, was ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit ist.

Bei bekannt steigender Inzidenz des Vorkommens der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Normalbevölkerung sowie Erscheinen der neuen Therapiemöglichkeiten wäre es sinnvoll, solche Studien an der größeren Patientenkohorte zu wiederholen.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ADA	Adalimumab
Adeno-CUP	Adenokarzinom, cancer of unknown primary, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor
AKT	Antikörpertherapie
AML	Akute myeloische Leukämie
AZA	Azathioprin
BLT	Buschke-Löwenstein Tumor
bzgl.	bezüglich
CARD15	Caspase recruitment domain family
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CD	Crohn´s disease
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CERTO	Certolizumab
CI	Colitis indeterminata
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalovirus
CTX	Chemotherapie
CU	Colitis ulcerosa
CycA	Cyclosporin A
Dgn.	Diagnose
EBV	Ebstein Barr Virus

ED	Erstdiagnose
GOLI	Golimumab
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HL	Hodgkin Lymphom
HPV	Human Papillomavirus
IBD	Inflammatory bowel disease
IFN- α	Interferon-alpha
IL-12	Interleukin 12
IL-23	Interleukin 23
INF	Infliximab
IPMN	Intraductal papillär muzinöse Neoplasie
IR	Ileozökalresektion
IT	Immuntherapie
MC	Morbus Crohn
Med.	Medikament/-e
6-MP	6-Mercaptopurin
MTX	Methotrexat
Myc-Mof	Mycofenolat-Mofetil
n. b.	nicht bekannt
NET	Neuroendokriner Tumor
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NOD2	Nucleotide oligomerization domain
OP	Operation
Pap-Test	Papanicolaou-Test

PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
Tacro	Tacrolimus
ELISpot	Enzyme-linked-immuno-Spot
u. a.	unter anderem
UC	Ulcerative colitis
USTE	Ustekinumab
v. a.	vor allem
V. a.	Verdacht auf
VEDO	Vedolizumab
z. B.	zum Beispiel

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Prozentuale Geschlechtsverteilung in der Gesamtpopulation (n=333) von den Patienten mit CED.	22
Abbildung 3.2 Prozentuale und quantitative Verteilung der Gesamtpopulation von den Patienten mit CED anhand der Diagnose und des Geschlechts (n=333).	22
Abbildung 3.3 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn und verschiedenen CED-Lokalisationen.	25
Abbildung 3.4 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa und Linksseitenkolitis/Proktitis. Zudem Zahl der Männer und Frauen, die im Krankheitsverlauf eine Pankolitis hatten.	26
Abbildung 3.5 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata und verschiedenen CED-Lokalisationen.	27
Abbildung 3.6 Zahl der verschiedenen präkanzerösen Läsionen in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED. Die Gruppe wurde zudem anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.	45
Abbildung 3.7 Zahl der Patienten mit CED, die in dem untersuchten Zeitraum aktiv geraucht haben. Die Gruppe wurde anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.	46
Abbildung 3.8 Zahl der Patienten mit CED, die in der Vergangenheit geraucht haben und zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung (Jahr 2019) nicht mehr rauchten. Die Gruppe wurde anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.	46
Abbildung 3.9 Zahl der Patienten mit CED, die eine akute Pankreatitis hatten sowie Zahl der Ereignisse, die therapieinduziert waren. Die Gruppe wurde zudem anhand der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.	47
Abbildung 3.10 Zahl der Patienten mit CED und therapieindizierter Pankreatitis. Die Gruppe wurde anhand der Ursachen der therapieinduzierten Pankreatitis, der CED-Diagnose und des Geschlechts verteilt.	48
Abbildung 3.11 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die mit den Medikamenten aus zwei verschiedenen Gruppen und in verschiedenen Kombinationen oder mit keinem Medikamenten aus diesen Gruppen behandelt wurden.	50

Abbildung 3.12 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die die unterschiedliche Anzahl von den Immunmodulatoren (Immunmod.) bekommen haben.....	50
Abbildung 3.13 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die mit verschiedenen Immunmodulatoren behandelt wurden.	51
Abbildung 3.14 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die die unterschiedliche Anzahl von den Biologika bekommen haben.	52
Abbildung 3.15 Zahl der Männer und Frauen mit Morbus Crohn, die mit verschiedenen Biologika behandelt wurden.	52
Abbildung 3.16 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die mit den Medikamenten aus zwei verschiedenen Gruppen und in verschiedenen Kombinationen oder mit keinem Medikamenten aus diesen Gruppen behandelt wurden.....	53
Abbildung 3.17 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die unterschiedliche Anzahl von den Immunmodulatoren (Immunmod.) bekommen haben.	54
Abbildung 3.18 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die mit verschiedenen Immunmodulatoren behandelt wurden.	54
Abbildung 3.19 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die die unterschiedliche Anzahl von den Biologika bekommen haben.	55
Abbildung 3.20 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa, die mit verschiedenen Biologika behandelt wurden.	56
Abbildung 3.21 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die mit den Medikamenten aus zwei verschiedenen Gruppen und in verschiedenen Kombinationen oder mit keinem Medikament aus diesen Gruppen behandelt wurden.	56
Abbildung 3.22 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die mit verschiedenen Immunmodulatoren behandelt wurden.	57
Abbildung 3.23 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die die unterschiedliche Anzahl von den Biologika bekommen haben.	57
Abbildung 3.24 Zahl der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata, die mit verschiedenen Biologika behandelt wurden.	58
Abbildung 3.25 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit CED anhand des Schweregrads der Anämie (n=333).	59

Abbildung 3.26 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit Morbus Crohn anhand des Schweregrads der Anämie (n=210).	60
Abbildung 3.27 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit Colitis ulcerosa anhand des Schweregrads der Anämie (n=109).	60
Abbildung 3.28 Quantitative Verteilung der Männer und Frauen mit Colitis indeterminata anhand des Schweregrads der Anämie (n=14).	61
Abbildung 3.29 Anzahl der Tumorpatienten (n=32) und der nicht-onkologischen Patienten (andere Patienten; n=301) in der Gesamtpopulation (n=333). Die Tumorpatienten wurden zusätzlich anhand des Geschlechts verteilt.	64
Abbildung 3.30 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten anhand der CED-Diagnose (n=32).	65
Abbildung 3.31 Prozentuale und quantitative Verteilung der Tumorpatienten anhand der CED-Diagnose und des Geschlechtes (n=32).	65
Abbildung 3.32 Periode zwischen der Tumor- und CED-Diagnosestellung bei Patienten, bei denen zuerst ein Tumor diagnostiziert wurde (n=5). Zudem wurde ein Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Median dieser Werte berechnet.	68
Abbildung 3.33 Periode zwischen der CED- und Tumordiagnosestellung bei Patienten, bei denen zuerst eine CED diagnostiziert wurde (n=20). Zudem wurde ein Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Median dieser Werte berechnet.	69
Abbildung 3.34 Zahl der Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit Morbus Crohn und verschiedenen CED-Lokalisationen.	80
Abbildung 3.35 Zahl der Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit Colitis ulcerosa und Linksseitenkolitis/Proktitis oder Pankolitis.	81
Abbildung 3.36 Durchschnittliche endoskopische CED-Krankheitsaktivität vor der Tumordiagnose bei Patienten mit CED (n=13), bei denen zuerst eine CED und erst danach Tumor diagnostiziert wurden.	83
Abbildung 3.37 Durchschnittliche endoskopische CED-Krankheitsaktivität nach der Tumordiagnose bei Patienten mit CED (n=13), bei denen zuerst eine CED und erst danach Tumor diagnostiziert wurden.	84
Abbildung 3.38 Durchschnittliche endoskopische CED-Krankheitsaktivität vor und nach der Tumordiagnose bei Patienten mit CED (n=8), bei denen zuerst eine CED und erst danach Tumor diagnostiziert wurden. Krankheitsaktivität: 0 – keine, 1 – geringe, 2 – milde, 3 – deutliche, 4 – ausgeprägte.	84

Abbildung 3.39 Darstellung der endoskopischen Aktivität und der Calprotectinwerte bei Tumorpatienten. Endoskopische Aktivität: keine (0), geringe (1), milde (2), deutliche (3) und ausgeprägte (4).....	85
Abbildung 3.40 Zahl der Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit CED, bei denen verschiedene Therapieformen zur Tumorbehandlung verwendet wurden.	94
Abbildung 3.41 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten mit CED anhand des Geschlechtes und Schweregrad der Anämie (n=32).	103
Abbildung 3.42 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten mit Morbus Crohn anhand des Geschlechtes und Schweregrad der Anämie (n=20).	104
Abbildung 3.43 Quantitative Verteilung der Tumorpatienten mit Colitis ulcerosa anhand des Geschlechtes und Schweregrad der Anämie (n=11).	104

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Klassifikation des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa gemäß der Montreal Klassifikation. Bei Morbus Crohn wird die Erkrankung anhand des Patientenalters (A), Ausprägung der CED (L) und eventuellen Komplikationen (B) eingeteilt. Bei Colitis ulcerosa wird der Befall (E) der Erkrankung erfasst.	14
Tabelle 3.1 Gruppencharakteristika der untersuchten Patientenkohorte – Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (SD) des Alters, Alters bei der CED-Erstdiagnose und der Erkrankungsdauer in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED sowie in den Subgruppen von Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Colitis indeterminata. Zusätzlich erfolgte eine Eingruppierung anhand des Geschlechtes der Patienten.....	24
Tabelle 3.2 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit verschiedenen Formen der Augenbeteiligung in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).	28
Tabelle 3.3 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit verschiedenen Formen der Hautbeteiligung in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).	29
Tabelle 3.4 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).	29
Tabelle 3.5 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit Gelenkbeschwerden (periphere Arthralgien, Sakroilitis) in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333). ...	30
Tabelle 3.6 Zahl und Prozentzahl der Patienten mit verschiedenen Komplikationen (Abszess/-e, Stenose/-n, Fistel/-n) in der Gesamtpopulation der Patienten mit CED (n=333).	31
Tabelle 3.7 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe unter den Männern und Frauen mit CED, bei denen eine Ileozökalresektion und ggf. eine/mehrere andere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.	34
Tabelle 3.8 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe bei Männern und Frauen mit CED, bei denen eine rechtsseitige Hemikolektomie und ggf. eine/mehrere weitere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.	36
Tabelle 3.9 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe unter den Männern und Frauen mit CED, bei denen eine subtotale Kolektomie und ggf. eine/mehrere andere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.	38

Tabelle 3.10 Zahl und Prozentzahl der verschiedenen Operationsgründe bei den Männern und Frauen mit CED, bei denen eine Sigmaresektion und ggf. eine/mehrere andere Operation/-en (OP/-s) durchgeführt wurden.	41
Tabelle 3.11 Verwendete Medikamente (mit Abkürzungen) bei den Patienten mit CED. Jedes Medikament wurde zu einer der Medikamentengruppen (Immunmodulatoren/Biologika) zugeordnet. * ¹ Keine CED-Therapie; * ² – als CED-Therapie in Deutschland nicht zugelassen.	49
Tabelle 3.12 Einteilung der Hämoglobinwerte je nach Schweregrad der Anämie und Geschlecht.....	59
Tabelle 3.13 Subgruppencharakteristika der Tumorpatienten mit CED – Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (SD) des Alters, Alters bei der CED-Erstdiagnose und der Erkrankungsdauer in der Subpopulation der Tumorpatienten mit CED sowie in den Subgruppen von Tumorpatienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Colitis indeterminata. Zusätzlich erfolgte eine Eingruppierung anhand des Geschlechtes der Patienten.....	67
Tabelle 3.14 Durchschnittliche Werte des Alters bei Erhaltung der Tumordiagnose unter den Patienten mit CED und einer/- Tumorerkrankung/-en. Die Daten wurden anhand der CED-Diagnose und des Geschlechtes der Patienten eingruppiert.	68
Tabelle 3.15 Charakteristik der Tumorpatienten mit Angabe der Tumorerkrankung (und der Hauptgruppe), des Geschlechts, des Alters bei der CED-Diagnose, des Alters bei der Tumordiagnose. Bei verstorbenen Patienten wurden zusätzlich das Todesjahr sowie das Todesalter angegeben. * ¹⁾ Patient mit Rektum- und Schilddrüsenkarzinom; * ²⁾ Patient mit NET im terminalen Ileum und CML; * ³⁾ Patient mit Zungengrund- und Tonsillenkarzinom.....	73
Tabelle 3.16 Skala der CED-Aktivität in der endoskopischen Untersuchung (Koloskopie) bei den Tumorpatienten mit CED.....	82
Tabelle 3.17 Quantitative und prozentuale Verteilung der operierten Tumorpatienten anhand der CED-Diagnose, des Geschlechtes und der Anzahl bei denen durchgeführten Operationen am Gastrointestinaltrakt.	87
Tabelle 3.18 Tumorpatienten (Männer und Frauen) mit CED. Gruppencharakteristik anhand der Tumordiagnose (mit Stadiums, Diagnosedatum), der CED, des Geschlechtes, des Jahres der CED-Diagnose, der Tumortherapie sowie CED-Therapie vor und nach der Tumordiagnose.....	102

7 Literaturverzeichnis

1. Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumento P, Neovius M, Smedby KE, Ekblom A, Malmberg P, Ludvigsson JF. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ*. 2017;358:j3951. doi:10.1136/bmj.j3951. Cited in: PubMed; PMID 28931512.
2. Prelipcean CC, Mihai C, Gogalniceanu P, Mihai B. What is the impact of age on adult patients with inflammatory bowel disease? *Clujul Med*. [Internet]. 2013;2013(86(1)):3–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462481/>
3. Wehkamp J, Götz M, Herringer K, Steurer W, Stange EF. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016 5. Februar;113(5):72–82. doi:10.3238/arztebl.2016.0072
4. Weerth A de, Bläker M. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Hamburger Ärzteblatt*. 2016 März;70.12–7.
5. *Medycyna praktyczna*, editor. *Interna Szczeklika: Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2014.
6. Messmann H, Andus T, Baum K, editors. *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung; plus DVD mit über 1400 Befunden; 312 Tabellen; [inklusive DVD*. Stuttgart: Thieme; 2012. 817 p.
7. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease in adults [Internet]. 2019 [updated 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults>
8. Friedman G, Bitton A. Overview of hepatobiliary disorders in patients with inflammatory bowel disease [Internet]. 2020 [updated 2020]. Available from: Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatobiliary-disorders-in-patients-with-inflammatory-bowel-disease>
9. Siegmund-Schultze N. Onkologische Forschung Auf der Suche nach Achillesferse der Tumoren. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014 September;111(37):1512–6.

10. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22. doi:10.25122/jml-2018-0075 Cited in: PubMed; PMID 31406511.
11. Infozentrum für Prävention und Früherkennung. CED: mehr als 400.000 Patienten in Deutschland [Internet]. 2020. Available from: <https://www.vorsorge-online.de/magazin/vorsorge-in-zahlen/details/ced-mehr-als-400000-patienten-in-deutschland>
12. Clinic M, Litin SC. *Mayo Clinic family health book: Fourth edition*. 4th ed. Des Moines, IA: Time Inc. Home Entertainment; 2009. 1423 p.
13. Laffolie J de. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Mit Einbezug der Transition. *Hessisches Ärzteblatt*. 2018;79.(2):78–83.
14. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC. Aktualisierte S3-Leitlinie--"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014 [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol*. 2014;52(12):1431–84. de. doi:10.1055/s-0034-1385199 Cited in: PubMed; PMID 25474283.
15. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945–65. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv141 Cited in: PubMed; PMID 26294789.
16. Zagórowicz E. Rak jelita grubego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit: Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia kliniczna*. 2012;(3):83–8.
17. Kannengiesser K, Kucharzik Torsten. Begleiterkrankungen bei CED
Onkologische Fragen CED und Krebserkrankungen. *Bauchredner*. 2018;(1):2–7.
18. Jehle EC. CED und Krebs - moderne Heilungschancen durch neue chirurgische und internistische Therapiekonzepte. *Chirurgie*. 2011;(2):24–33.

19. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol.* 2020;58(12):e241-e326. ger. doi:10.1055/a-1296-3444 Cited in: PubMed; PMID 33260237.
20. Degenhardt F, Franke A. Genetik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. *Gastroenterologe.* 2017;12(1):38–48. doi:10.1007/s11377-016-0127-z
21. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7(2):66–73. doi:10.4103/sjmms.sjmms_81_18 Cited in: PubMed; PMID 31080385.
22. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi:10.1097/MIB.0000000000000392 Cited in: PubMed; PMID 26154136.
23. Ritz J-P. Behandlungsstrategien beim therapierefraktären Morbus Crohn in der Primär- und Rezidivsituation. *coloproctology.* 2019;41(1):22–9. doi:10.1007/s00053-018-0329-6
24. Axelrad J, Olen O, Sachs M, Erichsen R, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, Ekbohm A, Sørensen HT, Ludvigsson J. Inflammatory bowel disease and risk of small bowel cancer: A binational population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;14(Supplement_1):S007-S009. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203
25. Lo BZS, Zhao M, Vind I, Burisch J. The risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease (IBD): A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;14(Supplement_1):S082. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203.
26. Canaletti C, Colombo F, Dessi A, Geccherle A, Tongiorgi PC, Giudici F, Mocci G, Onidi FM, Orlando A, Mortillaro MG, Bossa F, Martino G, Placentino M, Guidi L, Pugliese D, Tiberio L, Costa F, Deledda G, Paolini A, Tonello CF, Pecoraro GM, Monica F. Depressive symptoms and anxiety and their screening in IBD patients:

performance of the distress thermometer in Italian IBD patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S188-S189. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203

27. Campbell I, Brownson E, Robertson E. Clostridium difficile infection in pre-existing inflammatory bowel disease: Management and outcomes. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S244-S245. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203

28. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, Verploegh PJ, Woude CJ van der, Vries AC de. The cardiovascular risk profile in patients with inflammatory bowel disease: A cross-sectional single-centre study (the CARE-IBD study). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S275-276. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203

29. Townsend C, Khanna R, Wilson AS. Understanding the impact of TNF- α antagonists on the severity of non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease and the consequences for therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S370-S371. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203

30. Koch RO, Tilg H. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Wien klin Mag*. 2014;17(3):12–21. doi:10.1007/s00740-014-0216-x

31. Fleshner PR. Surgical management of ulcerative colitis [Internet]. UpToDate. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-ulcerative-colitis>

32. Timeus S, Laoun R. Risk of colorectal cancer and other malignancies in association with the use of thiopurines, tumour necrosis factor antagonists or mesalazine. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S496-S497. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203

33. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Colitis ulcerosa - Diagnostische und therapeutische Algorithmen. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(33-34):564–74. doi:10.3238/arztebl.2020.0564 Cited in: PubMed; PMID 33148393.

34. IBDrelief. What is pancolitis? [Internet]. <https://www.ibdrelief.com/learn/what-is-ibd/what-is-ulcerative-colitis/pan-ulcerative-colitis>

35. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. de. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-007

36. Ruf G. Chronische Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [Internet]. 2010. Available from: https://www.dr.falkpharma.de/index.php?id=17708&no_cache=1
37. Jimenez KM, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):30–6. doi:10.1159/000496728 Cited in: PubMed; PMID 30970351.
38. Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):15–22. doi:10.20524/aog.2016.0083 Cited in: PubMed; PMID 28042234.
39. Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne).* 2014;158. doi:10.3389/fmed.2014.00058 Cited in: PubMed; PMID 25646159.
40. Peixoto A, Pinto ER, Silva M, Coelho R, Santos-Antunes J, Andrade P, Gaspar R, Nuner ACR, Lopes S, Macedo G. Azathioprine-induced acute pancreatitis in inflammatory bowel disease: natural history and severity spectrum. *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* 2017;(Vol. LXXX):87–8.
41. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bündgens B, Büning J, Miehlke S, Hüppe D, Maaser C, Klugmann T, Kruis W, Siegmund B, Helwig U, Weismüller J, Drabik A, Stallmach A. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;10(1):61–8. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv188 Cited in: PubMed; PMID 26468141.
42. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut.* 2013;62(7):1072–84. doi:10.1136/gutjnl-2012-304353 Cited in: PubMed; PMID 23626373.
43. Wu P, Jia F, Zhang B, Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med.* 2017;13(2):395–400. doi:10.3892/etm.2016.3966 Cited in: PubMed; PMID 28352306.
44. Kang EA, Han K, Chun J, Soh H, Park S, Im JP, Kim JS. Increased Risk of Diabetes in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Nationwide Population-based

Study in Korea. *J Clin Med*. 2019;8(3). doi:10.3390/jcm8030343 Cited in: PubMed; PMID 30862129.

45. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland; 2017.

46. Shizuma T. Concomitant Thyroid Disorders and Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Biomed Res Int*. 2016;20165187061. doi:10.1155/2016/5187061 Cited in: PubMed; PMID 27042663.

47. Katsanos KH, Voulgari PV, Tsianos EV. Inflammatory bowel disease and lupus: a systematic review of the literature. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(7):735–42. doi:10.1016/j.crohns.2012.03.005 Cited in: PubMed; PMID 22504032.

48. Gillespie W, Marya N, Fahed J, Leslie G, Patel K, Cave DR. Clostridium difficile in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;20174803262. doi:10.1155/2017/4803262 Cited in: PubMed; PMID 29109735.

49. Khanna S. Management of Clostridioides difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2020. doi:10.5217/ir.2020.00045 Cited in: PubMed; PMID 32806873.

50. D'Aoust J, Battat R, Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4986–5003. doi:10.3748/wjg.v23.i27.4986 Cited in: PubMed; PMID 28785153.

51. Rowan C, Judge C, Cannon MD, Cullen G, Mulcahy HE, Ryan E, Gascun CF de, Doherty GA. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;20181029401. doi:10.1155/2018/1029401 Cited in: PubMed; PMID 30050572.

52. Narula N, Pinto-Sanchez MI, Calo NC, Ford AC, Bercik P, Reinisch W, Moayyedi P. Anxiety But Not Depression Predicts Poor Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):1255–61. doi:10.1093/ibd/izy385 Cited in: PubMed; PMID 30615113.

53. Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Graff LA, Patten SB, Singer A, Lix LM, El-Gabalawy R, Katz A, Fisk JD, Marrie RA. Increased

Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):360–8. doi:10.1093/ibd/izy235 Cited in: PubMed; PMID 29986021.

54. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2019;37(6):451–7. doi:10.1159/000500116 Cited in: PubMed; PMID 31079092.

55. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–23. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3631 Cited in: PubMed; PMID 30422277.

56. Napolitano M, Testa A, Ferrillo M, Villani A, Balato N, Megna M, Nardone OM, Fabbrocini G, Castiglione F. Psoriasis Features in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(6):1001–3. doi:10.3889/oamjms.2019.161 Cited in: PubMed; PMID 30976349.

57. Tassone D, Ding N. A review of adverse events associated with immunosuppressive treatments in inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;14(Supplement_1):S453. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz203

58. A-Rahim YI, Farrell RJ. Overview of azathioprine and mercaptopurine use in inflammatory bowel disease [Internet]. 2019 [cited 10.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-azathioprine-and-mercaptopurine-use-in-inflammatory-bowel-disease/print>

59. Hashash JA, Regueito M. Medical management of low-risk adult patients with mild to moderate ulcerative colitis [Internet]. 2019 [cited 10.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-low-risk-adult-patients-with-mild-to-moderate-ulcerative-colitis>

60. Kowdley KV. Primary sclerosing cholangitis: Inflammatory bowel disease and colorectal cancer [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-inflammatory-bowel-disease-and-colorectal-cancer>

61. Jung YS, Han M, Park S, Kim WH, Cheon JH. Cancer Risk in the Early Stages of Inflammatory Bowel Disease in Korean Patients: A Nationwide Population-based

Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(8):954–62. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx040
Cited in: PubMed; PMID 28333358.

62. Horio Y, Uchino M, Bando T, Sasaki H, Goto Y, Kuwahara R, Minagawa T, Takesue Y, Ikeuchi H. Incidence, Risk Factors and Outcomes of Cancer of the Anal Transitional Zone in Patients with Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(11):1565–71. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa089 Cited in: PubMed; PMID 32365200.

63. Zhu Z, Mei Z, Guo Y, Wang G, Wu T, Cui X, Huang Z, Zhu Y, Wen D, Song J, He H, Xu W, Cui L, Liu C. Reduced Risk of Inflammatory Bowel Disease-associated Colorectal Neoplasia with Use of Thiopurines: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(5):546–58. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy006 Cited in: PubMed; PMID 29370346.

64. Fields AC, Hu FY, Lu P, Irani J, Bleday R, Goldberg JE, Melnitchouk N. Small Bowel Adenocarcinoma: Is There a Difference in Survival for Crohn's Versus Sporadic Cases? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(3):303–8. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz157 Cited in: PubMed; PMID 31541248.

65. Muller M, D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. TNF inhibitors and risk of malignancy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa186 Cited in: PubMed; PMID 32915970.

66. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;Vol. 295(19):2275–482.

67. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9872–81. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9872 Cited in: PubMed; PMID 25110418.

68. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A-M, Simon T, Allez M, Brixi H, Gornet J-M, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L, Fléjou J-F, Carrat F. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*.

2013;145(1):166-175.e8. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.044 Cited in: PubMed; PMID 23541909.

69. Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2662–9. doi:10.3748/wjg.14.2662 Cited in: PubMed; PMID 18461651.

70. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3839–48. doi:10.3748/wjg.v18.i29.3839 Cited in: PubMed; PMID 22876036.

71. Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, Yuen J, Adami H-O. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1994;(107):117–20.

72. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, Faubion W, Fell J, Gold BD, Griffiths A, Koletzko S, Kugathasan S, Markowitz J, Ruemmele FM, Veereman G, Winter H, Masel N, Shin CR, Tang KL, Thayu M. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1901-1914.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.004 Cited in: PubMed; PMID 28193515.

73. Wikiderm Netzwerk Haut. Verruköses Karzinom Ackerman [Internet]. 2019 [updated 2019 Feb 2]. Available from: <https://wikiderm.de/Kompendium/Verruk%C3%B6ses+Karzinom+Ackerman>

74. Bischoff A. Colitis ulcerosa TNF-alpha-Blocker früher einsetzen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014;111(10):413.

75. DCCV e.V. Biotechnologisch hergestellte Antikörper und biosimilare Wirkstoffe [Internet]. 2014 [updated 2021 Mar 25]. Available from: <https://www.dccv.de/betroffene-angehoerige/medizinische-grundlagen/basiswissen/wirkstoffgruppen-medikamente/biologika/>

76. Eckert N. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen Ustekinumab wirkt bei M. Crohn. *Deutsches Ärzteblatt*. 2017;114(14):691–2.

77. Pereira C, Coelho R, Grácio D, Dias C, Silva M, Peixoto A, Lopes P, Costa C, Teixeira JP, Macedo G, Magro F. DNA Damage and Oxidative DNA Damage in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(11):1316–23. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw088 Cited in: PubMed; PMID 27095753.
78. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996–1006. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.041 Cited in: PubMed; PMID 23896172.
79. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123–33. doi:10.3238/arztebl.2009.0123 Cited in: PubMed; PMID 19568370.
80. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, Germer C, Grunert PC, Helwig U, Herrlinger K, Kienle P, Kreis ME, Kucharzik T, Langhorst J, Maaser C, Ockenga J, Ott C, Siegmund B, Zeißig S, Stallmach A. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Living Guideline. 06.2021.
81. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgessner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Viget N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Jun 22;15(6):879-913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052. PMID: 33730753.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen einen großen Dank aussprechen, die mir bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit geholfen haben.

Hier möchte ich mich vor allem bei meiner Betreuerin, PD Dr. med. Elisabeth Schnoy herzlich bedanken. Als meine Doktormutter hat sie mich stets hervorragend unterstützt und motiviert. Ich hätte mir keine bessere Betreuerin wünschen können.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Helmut Messmann bedanken, der mir durch den Zugriff auf die Patientendaten seiner Klinik diese Arbeit möglich gemacht hat.

Ein weiteres Dankeschön geht an Frau Anna Muzalyova, die mir bei der statistischen Analyse der Patientendaten behilflich war.

Besonders möchte ich mich bei meinem Ehemann bedanken, der mich während der Arbeitsentstehung sehr unterstützt hat und immer an mich geglaubt hat. Meinen Eltern, meinem Bruder sowie meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und große Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Vielen Dank!

